

Röntgenologische Knochenveränderungen beim Plasmozytom

Eva-Lotte Kliebhan

*Dis.
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Chemie
am Klinikum Großhadern der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

RÖNTGENOLOGISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN
BEIM PLASMOZYTOM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eva-Lotte Kliebhan
aus
Valley
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

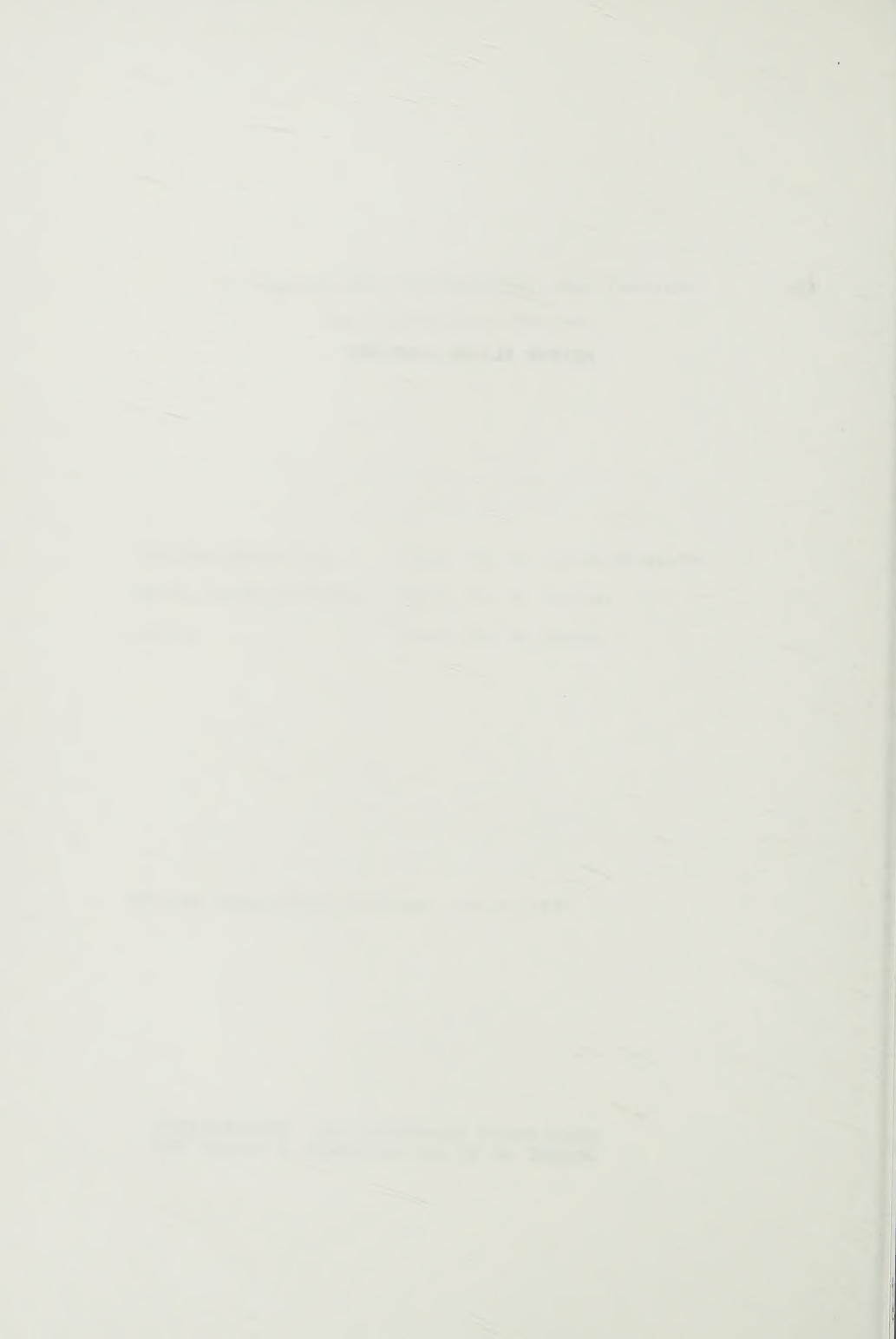
Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Knedel
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1985

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

MEINEN ELTERN GEWIDMET

1	Einleitung	1
2	Die Eltern	2
3	Die Jugend	3
4	Die Ehe	4
5	Die Kinder	5
6	Die Eltern	6
7	Die Jugend	7
8	Die Ehe	8
9	Die Kinder	9
10	Die Eltern	10
11	Die Jugend	11
12	Die Ehe	12
13	Die Kinder	13
14	Die Eltern	14
15	Die Jugend	15
16	Die Ehe	16
17	Die Kinder	17
18	Die Eltern	18
19	Die Jugend	19
20	Die Ehe	20
21	Die Kinder	21
22	Die Eltern	22
23	Die Jugend	23
24	Die Ehe	24
25	Die Kinder	25
26	Die Eltern	26
27	Die Jugend	27
28	Die Ehe	28
29	Die Kinder	29
30	Die Eltern	30
31	Die Jugend	31
32	Die Ehe	32
33	Die Kinder	33
34	Die Eltern	34
35	Die Jugend	35
36	Die Ehe	36
37	Die Kinder	37
38	Die Eltern	38
39	Die Jugend	39
40	Die Ehe	40
41	Die Kinder	41
42	Die Eltern	42
43	Die Jugend	43
44	Die Ehe	44
45	Die Kinder	45
46	Die Eltern	46
47	Die Jugend	47
48	Die Ehe	48
49	Die Kinder	49
50	Die Eltern	50
51	Die Jugend	51
52	Die Ehe	52
53	Die Kinder	53
54	Die Eltern	54
55	Die Jugend	55
56	Die Ehe	56
57	Die Kinder	57
58	Die Eltern	58
59	Die Jugend	59
60	Die Ehe	60
61	Die Kinder	61
62	Die Eltern	62
63	Die Jugend	63
64	Die Ehe	64
65	Die Kinder	65
66	Die Eltern	66
67	Die Jugend	67
68	Die Ehe	68
69	Die Kinder	69
70	Die Eltern	70
71	Die Jugend	71
72	Die Ehe	72
73	Die Kinder	73
74	Die Eltern	74
75	Die Jugend	75
76	Die Ehe	76
77	Die Kinder	77
78	Die Eltern	78
79	Die Jugend	79
80	Die Ehe	80
81	Die Kinder	81
82	Die Eltern	82
83	Die Jugend	83
84	Die Ehe	84
85	Die Kinder	85
86	Die Eltern	86
87	Die Jugend	87
88	Die Ehe	88
89	Die Kinder	89
90	Die Eltern	90
91	Die Jugend	91
92	Die Ehe	92
93	Die Kinder	93
94	Die Eltern	94
95	Die Jugend	95
96	Die Ehe	96
97	Die Kinder	97
98	Die Eltern	98
99	Die Jugend	99
100	Die Ehe	100



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. PATIENTENGUT UND METHODIK	5
2.1. Patientengut	5
2.2. Statistische Berechnungen	6
3. ERGEBNISSE	8
3.1. Typische Knochenveränderungen	8
3.1.1. Definition	8
3.1.2. Häufigkeit	8
3.1.3. Röntgenologische Knochenveränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	8
3.1.3.1. Alter	8
3.1.3.2. Geschlecht	10
3.1.4. Klasse und Leichtkettentyp der monoklonalen Immunglobuline	10
3.1.4.1. Klasse der monoklonalen Immunglobuline	10
3.1.4.2. Leichtkettentyp	11

3.1.5.	Proteinanalytische Untersuchungen	12
3.1.5.1.	M-Gradient	12
3.1.5.2.	Gesamteiweiß	13
3.1.5.3.	Blutsenkungsgeschwindigkeit	14
3.1.6.	Biochemische Befunde	15
3.1.6.1.	Serumkalzium	15
3.1.6.2.	Phosphat	15
3.1.7.	Symptomatologie	16
3.1.7.1.	Knochenschmerzen	16
3.1.7.2.	Allgemeinsymptome	16
3.1.7.3.	Neurologische Veränderungen	16
3.1.8.	Lokalisation von typischen Knochen- veränderungen	17
3.2.	Andere Knochenveränderungen	18
3.2.1.	Degenerative Knochenveränderungen	18
3.2.1.	Knochenverdichtungen	19
3.2.3.	Arthritische Veränderungen	19
3.3.	Osteoporose	19
3.3.1.	Häufigkeit	19
3.3.2.	Osteoporose und Osteolysen	20

3.3.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Osteoporose	20
3.3.3.1.	Alter	20
3.3.3.2.	Geschlecht	20
3.3.4.	Osteoporose bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtkettentypen	21
3.3.4.1.	Klasse der monoklonalen Immunglobuline	21
3.3.4.2.	Leichtkettentyp	22
3.3.5.	Proteinanalytische Untersuchungen bei Patienten mit Osteoporose	22
3.3.5.1.	M-Gradient	22
3.3.5.2.	Gesamteiweiß	23
3.3.6.	Biochemische Befunde	25
3.3.6.1.	Serumkalzium	25
3.3.6.2.	Phosphat	25
3.3.7.	Lokalisation der Osteoporose	26
3.3.7.1.	Häufigkeit verschiedener Lokalisationen	26
3.3.7.2.	Lokalisation der Osteoporose bei Frauen und Männern	27
3.3.7.3.	Osteoporose-Lokalisation und Alter	27
3.3.7.4.	Lokalisation der Osteoporose bei den verschiedenen Klassen der monoklonalen Immunglobuline	28
3.3.7.5.	Leichtkettentypen und Osteoporose-Lokalisation	28
3.4.	Osteolysen	29

3.4.1.	Häufigkeit	29
3.4.2.	Osteolysen und Osteoporose	29
3.4.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Osteolysen	29
3.4.3.1.	Alter	29
3.4.3.2.	Geschlecht	30
3.4.4.	Häufigkeit von Osteolysen bei den ver- schiedenen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtkettentypen	30
3.4.4.1.	Klasse der monoklonalen Immunglobuline	30
3.4.4.2.	Leichtkettentyp	31
3.4.5.	Proteinanalytische Untersuchungen bei Patienten mit Osteolysen	32
3.4.5.1.	M-Gradient	32
3.4.5.2.	Gesamteiweiß	33
3.4.6.	Biochemische Befunde	34
3.4.6.1.	Serumkalzium	34
3.4.6.2.	Phosphat	35
3.4.7.	Lokalisation von Osteolysen	35
3.4.7.1.	Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen	35
3.4.7.2.	Lokalisationsverteilung von Osteolysen bei Frauen und Männern	36
3.4.7.3.	Alter und Osteolysen-Lokalisation	37
3.4.7.4.	Lokalisation von Osteolysen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline	37

3.4.7.5.	Leichtkettentyp und Lokalisation von Osteolysen	38
3.5.	Spontanfrakturen	39
3.5.1.	Häufigkeit	39
3.5.2.	Osteoporose und Osteolysen bei Patienten mit Frakturen	39
3.5.2.1.	Osteoporose	39
3.5.2.2.	Osteolysen	39
3.5.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Spontanfrakturen	40
3.5.3.1.	Alter	40
3.5.3.2.	Geschlecht	40
3.5.4.	Häufigkeit von Frakturen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtkettentypen	40
3.5.4.1.	Klasse der monoklonalen Immunglobuline	40
3.5.4.2.	Leichtkettentyp	41
3.5.5.	Proteinanalytische Untersuchungen	42
3.5.5.1.	M-Gradient	42
3.5.5.2.	Gesamteiweiß	43
3.5.6.	Biochemische Befunde	44
3.5.6.1.	Serumkalzium	44
3.5.6.2.	Phosphat	45

3.5.7.	Lokalisation von Spontanfrakturen	45
3.5.7.1.	Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen	45
3.5.7.2.	Lokalisation von Frakturen bei Männern und Frauen	46
3.5.7.3.	Frakturlokalisierung und Alter	47
3.5.7.4.	Lokalisation von Frakturen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline	47
3.5.7.5.	Leichtkettentyp und Frakturlokalisierung	48
3.6.	Röntgenologische Knochenveränderungen und zytostatische Therapie	48
4.	DISKUSSION	50
4.1	Definition und Pathogenese typischer Röntgenveränderungen	51
4.2.	Häufigkeiten typischer Knochenverände- rungen	55
4.3.	Lokalisationen typischer Knochenverän- derungen und ihre Differentialdiagnosen	57
4.4.	Charakteristische Knochenveränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht	65

4.5.	Charakteristische Knochenveränderungen bei den einzelnen Klassen der schweren und den verschiedenen Typen der leich- ten Ketten der monoklonalen Immunglobu- line	67
4.6.	Proteinanalytische Untersuchungen	71
4.7.	Biochemische Befunde	72
4.8.	Das klinische Bild	75
4.9.	Therapieformen und Röntgenveränderungen	79
5.	ZUSAMMENFASSUNG	83
6.	LITERATURVERZEICHNIS	88



1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Plasmozytom entsteht durch die maligne Transformation und unkontrollierte Vermehrung einer Plasmazelle, bzw. Immunglobulin produzierenden Zelle.

Die charakteristischen Symptome des Plasmozytoms sind bedingt durch die Infiltration des Knochenmarks bzw. verschiedener anderer Organe und Gewebe mit diesen proliferierenden lymphoplasmazellulären Zellen und die Wirkung der excessiv vermehrten monoklonalen Immunglobuline bzw. Paraproteine als Produkt dieser Zellen.

Paraproteine sind nach neueren strukturanalytischen Untersuchungen (Übersicht bei FATEH-MOGHADAM (16)) excessiv vermehrte, physikochemisch, antigenetisch und wahrscheinlich auch funktionell einheitliche Immunglobuline, d.h. die Paraproteine entsprechen in ihrer Struktur den im Normalserum vorkommenden Immunglobulinen bzw. deren Fragmenten.

Aufgrund ihrer monoklonalen Bildung gehören sie immer nur einer Immunglobulin-Klasse und einer Leichtkettengruppe an. Die Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Paraprotein-Klassen beim Plasmozytom stimmt mit der Rangordnung der Konzentrationsgröße der verschiedenen Immunglobulin-Klassen im Normalserum überein: IgG > IgA > IgD > IgE.

Nach Untersuchungen von FATEH-MOGHADAM (18) bei 1194 monoklonalen Gammopathien beträgt die relative Häufigkeit der monoklonalen IgG-Gammopathie 69,43%, die der IgA - 20,60%, die der IgD - 0,34%, die der IgE - 0,08%, die der diklonalen Gammopathien 2,09% und die der Light-chain-disease 7,45%. Bei Plasmozytom-Patienten können

Bence Jones-Proteine entweder als zusätzliche Abnormität mit anderen Paraproteinen auftreten oder isoliert vorkommen. Beim sogenannten Bence Jones-Plasmozytom werden nur Bence Jones-Proteine gebildet und mit dem Urin ausgeschieden.

Die Einheitlichkeit des Immunglobulins drückt sich in der Elektrophorese im Auftreten eines schmalbasigen, zumeist hohen Gradienten aus (M-Gradient nach "Myelom" und "Makroglobulinämie").

Neben diesen Eiweißveränderungen gibt es weitere, für das Plasmozytom typische Symptome und Befunde, wie z.B. Knochenschmerzen, Infektanfälligkeit, Anämie, Hyperproteinämie und Sturzsenkung.

Knochenschmerzen sind nicht selten erster Hinweis für das Vorliegen einer Plasmozytom-Erkrankung und sind anfänglich von rheumatischem Charakter und wechselnder Intensität (SNAPPER und KAHN (81), KÄHLER (38)). Die häufigsten Fehldiagnosen sind deshalb rheumatische Erkrankungen, Ischialgie und Schulter-Arm-Syndrom.

Die plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks kann zu ausgeprägten Veränderungen des Skeletts mit entsprechenden Symptomen und bei der klinischen Untersuchung faßbaren Befunden führen: Druck- und Klopfempfindlichkeit der befallenen Knochen (z.B. der Wirbelsäule), Thoraxdeformitäten als Folge gehäufter Rippenbrüche, Spontanfrakturen, meist schmerzhaft auftretenden Verformungen von Schädel, Sternum oder Extremitäten, Deformitäten der Wirbelsäule und Kompressionsfrakturen der Wirbel mit neurologischen Ausfallerscheinungen. Häufig findet man röntgenologisch faßbare Strukturveränderungen der Knochen.

Die Röntgenuntersuchung des Skeletts gehört deshalb zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen beim Plasmozy-

tom. Ein negativer Röntgenbefund spricht nicht gegen das Vorliegen eines Plasmozytoms, da die befallenen Stellen erst nach einer Demineralisierung von 20-40% erkennbar sind. Das Plasmozytom befällt hauptsächlich die blutbildenden Knochen. Nach den meisten bisherigen Mitteilungen sind die Wirbelkörper, und hier die BWS, am häufigsten befallen. Nach Angaben verschiedener Autoren ist häufigstes Röntgenzeichen eine diffuse Entkalkung bzw. Osteoporose. Da das Plasmozytom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, ist die Abgrenzung gegenüber einer "Altersosteoporose" nicht immer einfach.

Für das Plasmozytom typisch sind scharf begrenzte, umschriebene Osteolysen ohne reaktive Knochenneubildung bzw. Randsklerosen (sog. Lochstanzdefekte). Größe und Anzahl dieser osteolytischen Herde variieren von Fall zu Fall. Am Schädel findet man manchmal "mottenfraßähnliche" Veränderungen, d.h. kleinflächige osteolytische Veränderungen (zahlreiche, unscharf begrenzte Einzelherde). Mehrere runde Defekte ohne Randsklerose können ein schrotschußbildähnliches Aussehen des Knochens ergeben. Bei zunehmender Tumordinfiltration und Knochenaufreibung entstehen manchmal Seifenblasenstrukturen. Die Verschmelzung von Einzelherden kann zu polycyklisch begrenzten Defekten führen. Spontanfrakturen, vor allem der Wirbel, sind nicht selten das erste Manifestationszeichen eines Plasmozytoms. Wenn auch osteolytische Defekte ohne Randsklerose für das Plasmozytom typisch sind, so werden doch auch primäre Sklerosen bzw. sklerotische Läsionen beschrieben.

Die Angaben über die Häufigkeit und Lokalisationen von röntgenologisch faßbaren Knochenveränderungen sowie über Beziehungen zwischen Skelettveränderungen und gewissen biochemischen Befunden, wie dem Serumkalzium-

spiegel, sind uneinheitlich. Nur wenige Angaben finden sich in der Literatur über Korrelationen zwischen Knochenveränderungen und der Klasse, dem Leichtkettentyp oder der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins.

Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit, welche an Hand einer retrospektiven Studie über Knochenveränderungen bei Plasmozytom-Patienten berichtet, zu diesen Problemen Stellung genommen werden.

Insbesondere werden folgende Fragen behandelt:

- Häufigkeit und Lokalisationen von röntgenologischen Knochenveränderungen beim Plasmozytom.
- Abhängigkeit der Knochenveränderungen von Alter und Geschlecht.
- Abhängigkeit der Knochenveränderungen von der Klasse bzw. dem Leichtkettentyp des monoklonalen Immunglobulins.
- Abhängigkeit der Knochenveränderungen von der Konzentration des Paraproteins.
- Abhängigkeit der Knochenveränderungen von einigen wichtigen klinisch-hämatologischen Befunden.
- Beziehung zwischen Serumkalziumspiegel und röntgenologischen Knochenveränderungen.

2. PATIENTENGUT UND METHODIK

2.1. PATIENTENGUT

Im Rahmen einer größeren Studie wurden die Unterlagen von 835 Patienten mit monoklonalen Gammopathien ausgewertet. Es handelte sich dabei zum größten Teil um Patienten, welche in der ehemaligen I. und II. Medizinischen Universitätsklinik München (Innenstadtklinikum) stationär behandelt wurden, und die meist nach der Entlassung bzw. vor ihrer stationären Aufnahme in der Ambulanz für Paraproteinämische Hämoblastosen (Leitung: Prof. Dr. med. FATEH-MOGHADAM) betreut wurden. Zusätzlich wurden Krankengeschichten von Patienten ausgewertet, die in anderen Münchner Kliniken oder Krankenhäusern in der Umgebung von München behandelt und von der oben genannten Ambulanz mitbetreut wurden. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von 1955 bis 1977.

Bei 705 der 835 Patienten stellten wir die Diagnose Plasmozytom. Die Diagnose wurde als gesichert angesehen, wenn zwei der unten genannten drei Kriterien erfüllt waren:

1. Immunelektrophoretischer Nachweis einer Paraproteinämie und/oder -urie.
2. Plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks (Sternalmark, Myelotomie, gezielte Punktion).
3. Typische Skelettveränderungen.

Außerdem wurde ein Plasmozytom angenommen, wenn neben einer monoklonalen Gammopathie oder einem eindeutigen histologischen Befund andere für ein Plasmozytom typi-

sche Befunde, wie z.B. eine Sturzsenkung, ein Antikörpermangelsyndrom oder eine sonst nicht erklärbare Anämie vorlagen.

Bei 265 der 705 Patienten waren die röntgenologischen Untersuchungsbefunde mit maßgebend für die Diagnose. Für die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden nur die radiologischen Befunde herangezogen, welche innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung erhoben wurden. Zum Teil traten typische Knochenveränderungen erst später, im Verlauf der Erkrankung, auf. Zudem fanden sich bei auswärtigen Patienten häufig keine exakten Röntgenbefunde, sondern nur die Mitteilung, daß ein Plasmozytom unter anderem röntgenologisch nachgewiesen sei. Deshalb konnten in dieser Arbeit über röntgenologische Knochenveränderungen nur 183 Patienten berücksichtigt werden. Die Gesamtzahl der Plasmozytompatienten wird im Text mit "Urmaterial" bezeichnet.

2.2. STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Zur Auswertung wurden die Patientendaten aus den Krankenblattunterlagen verschlüsselt auf spezielle Erfassungsbögen und später auf Lochkarten übertragen.

Durch unabhängiges zweimaliges Erfassen (Lochen und Prüfen) ist gewährleistet, daß der Erfassungsfehler unter 1⁰/100 liegt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem "Sammel- und Auswertungssystem volldynamischer Datenbestände" (SAVOD) auf der Datenverarbeitungsanlage (SIEMENS 4004/151) des Rechenzentrums für den Fachbereich Medi-

zin am Klinikum Großhadern.

Besonderer Dank für seine engagierte und unermüdliche Unterstützung gebührt Herrn Dr. Peter Sandel vom Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern, der auch die technische Vorbereitung, Anleitung und statistische Beratung übernahm.

Für die vorliegende Arbeit wurden Ergebnisse von radiologischen Untersuchungen herangezogen, die innerhalb der ersten drei Monate des stationären Aufenthalts durchgeführt wurden. Zum einen lag jedoch nicht von allen Patienten ein Röntgenbefund vor, andererseits wurde in manchen Fällen eine ausführliche Untersuchung vorgenommen, so daß sich bei den zu betrachtenden Merkmalen unterschiedliche Gesamtzahlen (N) ergeben. Auf diese beziehen sich dann die jeweiligen Prozentzahlen.

Voraussetzung für eine vergleichende Studie und Signifikanzberechnung sind Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit zweier Reihen sowie deren Unterscheidung nur in dem zu vergleichenden Merkmal. Da diese Kriterien bei einer retrospektiven Untersuchung nicht erfüllt werden können, handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine deskriptive Studie über die wichtigsten röntgenologischen Knochenveränderungen bei 183 Patienten mit Plasmozytom und den Vergleich mit bisher in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen.

3. E R G E B N I S S E

3.1. TYPISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN

3.1.1. Definition

Zu den für das Plasmozytom "typischen" Knochenveränderungen zählen Osteoporose (Demineralisation), Osteolyse und Spontanfrakturen.

3.1.2. Häufigkeit

Von 183 unserer Patienten lagen Röntgenbefunde aus dem Zeitraum bis 3 Monate nach der Diagnosestellung vor. Davon fanden sich bei 148 Patienten, d.h. in 80,9%, typische Knochenveränderungen.

3.1.3. Röntgenologische Knochenveränderungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

3.1.3.1. Alter

Ein Vergleich der Altersverteilung von 169 röntgenologisch untersuchten Patienten mit dem Urmaterial zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Kollektiven (vgl. Tab. 1).

Altersgruppe	Urmaterial		Gesamtkollektiv	
	abs.	%	abs.	%
<40	26	4,2	7	4,1
40-50	54	8,8	23	13,6
50-60	148	24,1	44	26,0
60-70	212	34,5	56	33,1
70-80	138	22,4	30	17,8
>80	37	6,0	9	5,3
	615	100	169	100

Tab. 1: Altersverteilung bei 615 Patienten mit Plasmozytom und bei 169 röntgenologisch untersuchten Patienten

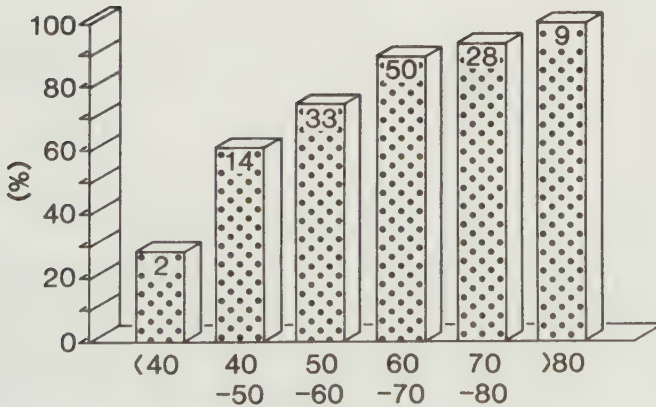


Abb. 1: Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen in den einzelnen Altersgruppen bei 169 Patienten mit Plasmozytom

In den verschiedenen Altersgruppen zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen. So fand sich mit zunehmendem Alter eine stetige Zunahme der Knochenveränderungen. Während diese bei den unter 40jährigen nur in knapp 30% der Fälle nachgewiesen werden konnten, hatten alle Patienten über 80 Jahre typische Knochenveränderungen (Abb. 1).

3.1.3.2. Geschlecht

Von unseren 183 Patienten waren 110 Männer und 73 Frauen. Hinsichtlich der Häufigkeit röntgenologisch faßbarer Knochenveränderungen konnte zwischen Männern und Frauen kein Unterschied festgestellt werden. Diese traten bei beiden Gruppen in 80,9% auf.

3.1.4. Klasse und Leichtkettentyp der monoklonalen Immunglobuline

3.1.4.1. Klasse der monoklonalen Immunglobuline

Von den röntgenologisch untersuchten Patienten hatten 116 (63,4%) eine IgG-, 43 (23,5%) eine IgA-, einer (0,5%) eine IgD-, 6 (3,3%) eine Doppelparaproteinämie und 17 (9,3%) eine isolierte Bence Jones-Proteinbildung. Diese Häufigkeiten entsprechen denen im Urmaterial.

Beim Vergleich der Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline fiel auf, daß die Patienten mit monoklonalen IgA-Gammopathien häufiger röntgenologische Veränderungen zeigten als Patienten mit IgG-Gammopathien. Andererseits ist erwähnenswert, daß Patienten mit Bence Jones-Plasmozytom nicht häufiger Knochenveränderungen aufwiesen als andere Plasmozytome. Der Patient mit IgD-Plasmozytom hatte typische Knochenveränderungen (Einzelheiten siehe Tab. 2).

Paraprotein- ämieklasse	IgG (n=116)	IgA (n=43)	BJ-PZ (n=17)	Doppel-PP (n=6)	IgD (n=1)	Summe 183
Typische						
Knochen- abs.	90	39	13	5	1	148
verände-						
rungen	% 77,6	90,7	76,5	83,3	100,0	80,9

Tab. 2: Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen in den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline bei 183 Patienten mit Plasmozytom.

3.1.4.2. Leichtkettentyp

Bei 143 Patienten fanden sich Angaben über den Leichtkettentyp und röntgenologische Knochenveränderungen.

Davon waren 88 Patienten dem Kappa- und 55 dem Lambda-Typ zuzuordnen ($\text{Kappa}:\text{Lambda} = 1,6:1$). Bezüglich der Häufigkeit von Knochenveränderungen fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Leichtkettentypen. Von den Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa zeigten 80,7% typische Röntgenbefunde, im Vergleich zu 80,0% beim Leichtkettentyp Lambda.

3.1.5. Proteinanalytische Untersuchungen

3.1.5.1. M-Gradient

Von 154 Patienten waren die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung und die Konzentration des M-Gradienten bekannt. Dabei zeigte sich keine Abhängigkeit der Häufigkeit von Knochenläsionen von der Höhe des M-Gradienten (Einzelheiten siehe Tab. 3).

Bei 123 Patienten mit typischen Knochenveränderungen fand sich in 50,4% ein M-Gradient unter 2 g/100 ml, in 35,0% ein Wert zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 9,8% ein Wert zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 4,9% der Fälle ein M-Gradient über 6 g/100 ml.

In der Vergleichsgruppe von 31 Patienten ohne Knochenveränderungen lag der M-Gradient in 48,4% der Fälle unter 2 g/100 ml, in 35,5% zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 6,5% zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 9,7% über 6 g / 100 ml (Tab. 3).

M-Gradient (g/100 ml)	Typische Knochenveränderungen			
	ja		nein	
	abs.	%	abs.	%
<2	62	50,4	15	48,4
2-4	43	35,0	11	35,5
4-6	12	9,8	2	6,5
>6	6	4,9	3	9,7
Summe	123	100	31	100

Tab. 3: Konzentrationsverteilung des M-Gradienten im Serum bei 123 Patienten mit und 31 Patienten ohne Knochenveränderungen

3.1.5.2. Gesamteiweiß

Auch zwischen der Gesamteiweißkonzentration und der Häufigkeit von röntgenologischen Knochenveränderungen zeigte sich kein Zusammenhang. Von 180 Patienten lagen entsprechende Angaben vor.

Von 145 Patienten mit typischen Knochenveränderungen hatten 9,7% eine Gesamteiweißkonzentration von unter 6 g/100 ml, 52,4% einen Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und 37,9% einen Wert von über 8 g/100 ml.

In der Vergleichsgruppe von 35 Patienten ohne Knochenveränderungen fand sich in 11,4% ein Wert unter 6 g / 100 ml, und in 34,2% eine Gesamteiweißkonzentration über 8 g/100 ml (Tab. 4).

Gesamteiweiß (g/100 ml)	Typische Knochenveränderungen			
	ja		nein	
	abs.	%	abs.	%
< 6	14	9,7	4	11,4
6- 8	76	52,4	19	54,3
8-10	39	26,9	6	17,1
>10	16	11,0	6	17,1
Summe	145	100	35	100

Tab. 4: Gesamteiweißkonzentration bei 145 Plasmozytompatienten mit und 35 Patienten ohne typische Knochenveränderungen

3.1.5.3. Blutsenkungsgeschwindigkeit

Von 124 Patienten mit röntgenologischen Knochenveränderungen war die BKS bekannt. Davon zeigten 30,7 % einen BKS-Erststundenwert über 90 mm. Bei der Vergleichsgruppe von 33 Patienten ohne typische Knochenveränderungen war die BKS in 33,3% über 90 mm in der ersten Stunde erhöht.

Zwischen beiden Kollektiven bestand also kein Unterschied.

3.1.6. Biochemische Befunde

3.1.6.1. Serumkalzium

Von 130 Patienten waren Angaben über die Serumkalziumkonzentration und Röntgenbefunde vorhanden.

Bei 108 Patienten mit typischen Knochenveränderungen fand sich in 22,2% ein Kalziumwert unter 4,5 mval/l, in 65,8% ein Wert zwischen 4,5 und 5,5 mval/l und in 12,0% ein Wert über 5,5 mval/l.

In der Vergleichsgruppe von 22 Patienten ohne Knochenveränderungen hatten 9,1% einen Kalziumspiegel unter 4,5 mval/l, 81,8% einen Wert zwischen 4,5 und 5,5 mval/l und 9,1% einen Wert über 5,5 mval/l.

Somit fanden sich bei Patienten mit typischen Knochenveränderungen etwas häufiger Hypo- und Hyperkalzämien als in der Vergleichsgruppe.

3.1.6.2. Phosphat

Von 37 Patienten mit typischen Knochenveränderungen hatten 4 (10,8%) eine Hyperphosphatämie über 3 mval/l; bei den übrigen 33 Patienten und bei 9 Patienten ohne Knochenveränderungen lag der Phosphatspiegel im Referenzbereich zwischen 1,0 und 3,0 mval/l. Im Urmaterial fand sich unter 48 Bestimmungen 7mal (14,6%) ein Phosphatspiegel über 3 mval/l.

3.1.7. Symptomatologie

3.1.7.1. Knochenschmerzen

Bei 85 unserer röntgenologisch untersuchten Patienten (46,4%) fanden sich Angaben über Knochenschmerzen. In 50,6% handelte es sich um unilokale, in 49,4% um multilokale Schmerzen. Bei den Patienten mit Knochenschmerzen konnten in 90,6% typische Knochenveränderungen nachgewiesen werden, verglichen mit 80,9% beim Gesamtkollektiv der röntgenologisch untersuchten Patienten.

3.1.7.2. Allgemeinsymptome

Von den 148 Patienten mit typischen Knochenveränderungen klagten 50,7% über Leistungsminderung, 48,6 % über Schwäche, 26,4% litten unter Appetitlosigkeit und 23,0% wiesen eine deutliche Gewichtsabnahme auf. Bei der Vergleichsgruppe ohne Knochenveränderungen (n=35) fand sich eine Leistungsminderung bei 34,3%, Schwäche bei 25,7%, Appetitlosigkeit bei 34,3% und Gewichtsabnahme bei 11,4% der Patienten.

3.1.7.3. Neurologische Veränderungen

Bei 38 von 214 neurologisch untersuchten Plasmozytom-Patienten aus dem Urmaterial fanden sich pathologische Befunde. Dabei handelte es sich vorwiegend um Kompres-

sionserscheinungen nach Wirbelfrakturen (Ischalgien in 10 Fällen, Querschnittslähmungen in 4 Fällen), Polyneuropathien bzw. Polyneuritiden (12 Fälle) und Paresen ohne Querschnittssymptomatik (5 Fälle). Je zweimal wurden eine "Zoster-Neuralgie" und ein Karpaltunnelsyndrom diagnostiziert, psychische Störungen fielen bei 3 Patienten auf. 36 Patienten (94,7%) mit neurologischen Symptomen wiesen auch typische Knochenveränderungen auf.

3.1.8. Lokalisation von typischen Knochenveränderungen

Die Wirbelsäule war bei der Mehrzahl der Patienten mit typischen Knochenveränderungen betroffen, und zwar die LWS bei 98,6%, die BWS bei 93,2% und die HWS bei 78,4%. Es folgten in abnehmender Häufigkeit das Becken mit 72,3% und der Schädel mit 70,3%, Rippen (54,1%), Femur (45,9%), Kreuzbein (39,9%), Clavicula (35,1%), Scapula (21,6%), Sternum (19,6%) und Humerus (18,2%).

Selten fanden sich charakteristische Knochenveränderungen im peripheren Skelett und zwar in je 4,1% an den Unterarm- und Unterschenkelknochen und in 5,4% an Händen oder Füßen (siehe Abb. 2).

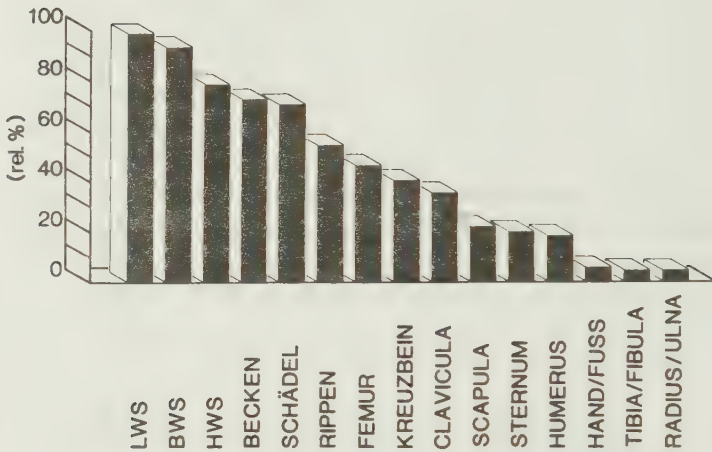


Abb. 2: Lokalisationsverteilung von typischen Knochenveränderungen bei 148 Patienten mit Plasmozytom

3.2. ANDERE KNOCHENVERÄNDERUNGEN

3.2.1. Degenerative Knochenveränderungen

Bei unseren 183 röntgenologisch untersuchten Patienten wurden in 141 Fällen (77%) degenerative Knochenveränderungen diagnostiziert. 115 dieser Patienten (81,6%) zeigten gleichzeitig typische Knochenveränderungen. Insgesamt fanden sich typische und/oder degenerative Veränderungen bei 174 Patienten.

3.2.2. Knochenverdichtungen

Neben den typischen osteolytischen Veränderungen finden sich beim Plasmozytom gelegentlich auch primäre Sklerosen bzw. sklerotische Läsionen.

In unserem Patientengut fanden sich bei 32 Patienten (17,5%) Knochenverdichtungen, welche in 27 Fällen (14,8%) bei Osteolysen als ostesklerotischer Randsaum auftraten. Bei 5 Patienten (2,7%) fanden sich rein osteosklerotische Veränderungen.

3.2.3. Arthritische Veränderungen

Bei 34 unserer Patienten mit Röntgenbefunden (18,6%) wurden arthritische Veränderungen festgestellt, wobei jedoch lediglich in 3 Fällen eine chronische Polyarthrititis serologisch gesichert werden konnte.

3.3. OSTEOPOROSE

3.3.1. Häufigkeit

Insgesamt zeigten 130 unserer 183 Patienten (71,0%) eine Osteoporose. Von diesen hatten 22 (16,9%) eine leichte, 63 (48,5%) eine mäßige und 45 (34,6%) eine starke Osteoporose.

3.3.2. Osteoporose und Osteolysen

Bei 65 der 130 Patienten mit Osteoporose fanden sich gleichzeitig Osteolysen (50,0%).

Eine leichte Osteoporose war in 18,2% mit einzelnen und in 4,5% mit multiplen Osteolysen vergesellschaftet. Bei mäßiger Osteoporose hatten schon 20,6% der Patienten einzelne und 27,0% multiple Osteolysen, und von den Patienten mit starker Osteoporose zeigten 24,4% zusätzlich einzelne und 42,2% multiple Osteolysen.

3.3.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Osteoporose

3.3.3.1. Alter

Bei 156 Patienten lagen Angaben über Alter und Osteoporose vor. Von 89 Patienten unter 65 Jahre hatten 70,8% eine Osteoporose (in 20,2% stark); von den 67 über 65jährigen Patienten hatten dagegen 86,6% eine Osteoporose, die in 35,8% der Fälle stark ausgeprägt war.

3.3.3.2. Geschlecht

Bezüglich der Häufigkeit der Osteoporose fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. So zeigten bei den röntgenologisch untersuchten 110 Männern 70,0%, bei den 73 Frauen 72,6% eine Osteoporose.

3.3.4. Osteoporose bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtketten-typen

3.3.4.1. Klasse der monoklonalen Immunglobuline

Bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline zeigten sich Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Osteoporose. So hatten 76,7% der Patienten mit IgA-Plasmozytom, 69,8% der Patienten mit IgG-Plasmozytom und 4 von 6 Patienten mit Doppelparaproteinämien (66,7%)

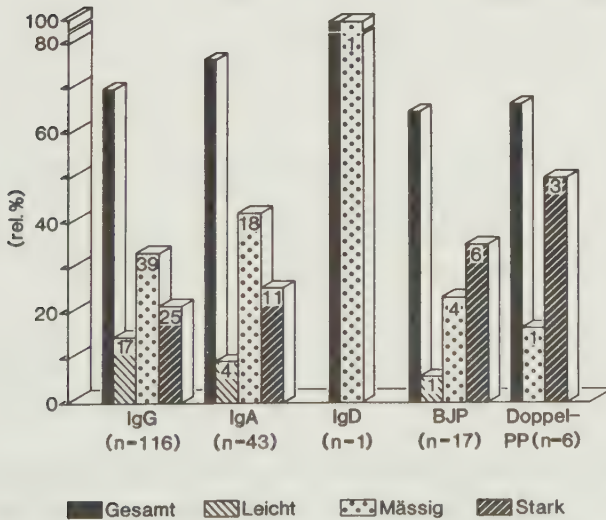


Abb. 3: Häufigkeit der Osteoporose bei Patienten mit Plasmozytom

eine Osteoporose. Ein Patient mit IgD-Plasmozytom zeigte eine mäßige generalisierte Osteoporose. Von den Patienten mit Bence Jones-Proteinbildung hatten 64,7% eine Osteoporose, die aber auffallend häufig (in 35,3%) stark ausgeprägt war (siehe Abb. 3).

3.3.4.2. Leichtkettentyp

Eine Osteoporose fand sich bei beiden Leichtkettentypen etwa gleich häufig, und zwar beim Leichtkettentyp Kappa in 70,1%, beim Leichtkettentyp Lambda in 68,5%. Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa hatten häufiger eine starke Osteoporose (in 31,0% der Fälle im Vergleich zu 16,7% beim Leichtkettentyp Lambda).

3.3.5. Proteinanalytische Untersuchungen bei Patienten mit Osteoporose

3.3.5.1. M-Gradient

Von 110 Patienten mit Osteoporose hatten 51,8% einen M-Gradienten unter 2 g/100 ml, bei 35,5% lag er zwischen 2 und 4 g/100 ml, bei 10,0% zwischen 4 und 6 g/100 ml und bei 2,7% über 6 g/100 ml.

Bei denjenigen Patienten, die eine starke Osteoporose aufwiesen, fand sich in 43,6% ein M-Gradient zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 12,8% zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 5,1% über 6 g/100 ml.

Bei der Vergleichsgruppe von 34 Patienten ohne Osteoporose lag der M-Gradient in 50,0% der Fälle unter 2 g/100 ml, in 35,3% zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 5,9% zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 8,8% über 6 g/100 ml.

Eine Abhängigkeit der Häufigkeit und Ausprägung einer Osteoporose von der Höhe des M-Gradienten konnte also nicht festgestellt werden (Tab. 5).

M-Gradient (g/100 ml)	Osteoporose							
	keine		leicht		mäßig		stark	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<2	17	50,0	9	56,3	33	60,0	15	38,5
2-4	12	35,3	5	31,3	17	30,9	17	43,6
4-6	2	5,9	2	12,5	4	7,3	5	12,8
>6	3	8,8	0	0	1	1,8	2	5,1
	34	100	16	100	55	100	39	100

Tab. 5: Konzentrationsverteilung des M-Gradienten im Serum bei Patienten mit und ohne Osteoporose

3.3.5.2. Gesamteiweiß

Von den 130 Patienten, die eine Osteoporose aufwiesen, hatten 10,0% eine Gesamteiweißkonzentration unter 6 g/100 ml, 52,3% einen Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und 37,7% ein Gesamteiweiß von über 8 g/100 ml. Bei den Patienten mit starker Osteoporose (n=45) fand sich in 8,9%

eine Gesamteiweißkonzentration unter 6 g/100 ml, in 40,0% ein Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und in 51,1% der Fälle ein Wert von über 8 g/100 ml.

Im Vergleich dazu kam bei 50 Patienten ohne Osteoporose ein Gesamteiweiß von unter 6 g/100 ml in 10,0%, ein Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml in 64,0% und ein Wert von über 8 g/100 ml in 26,0% der Fälle vor.

Patienten mit Osteoporose und vor allem solche mit starker Osteoporose zeigten häufiger erhöhte Gesamteiweißkonzentrationen als Patienten ohne Osteoporose (vgl. Abb. 4).

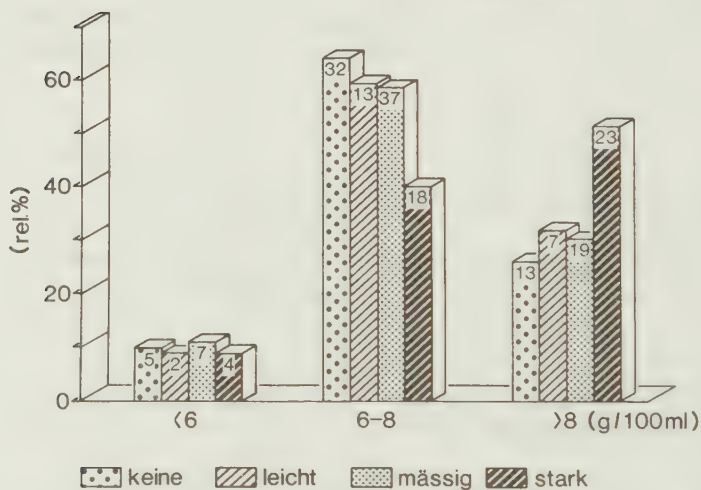


Abb. 4: Gesamteiweißkonzentration bei Plasmazytomenten mit und ohne Osteoporose

3.3.6. Biochemische Befunde

3.3.6.1. Serumkalzium

Bei 101 Patienten mit Osteoporose lag der Serumkalziumspiegel in 22,8% unter 4,5 mval/l, in 66,3% zwischen 4,5 und 5,5 mval/l und in 10,9% darüber.

Von den 37 Patienten mit starker Osteoporose hatten 24,3% einen Kalziumwert unter 4,5 mval/l, 48,6% einen Wert zwischen 4,5 und 5,5 und 27,0% einen Wert über 5,5 mval/l.

In einer Vergleichsgruppe von 22 Patienten ohne Osteoporose fand sich ein Kalziumspiegel unter 4,5 mval/l in 9,1% und ein Wert über 5,5 mval/l in 4,5% der Fälle.

Pathologische Veränderungen der Serumkalziumkonzentration (sowohl Hyper- als auch Hypokalzämien) fanden sich also bei Patienten mit Osteoporose häufiger als im Vergleichskollektiv.

3.3.6.2. Phosphat

Von 36 Patienten mit Osteoporose und Angaben über den Phosphatspiegel hatten 4 (11,1%) eine Hyperphosphatämie über 3 mval/l. Bei den übrigen Patienten und bei 10 Patienten der Vergleichsgruppe ohne Osteoporose lag der Phosphatspiegel im Referenzbereich zwischen 1,0 und 3,0 mval/l. Die Osteoporose war bei den Patienten mit erhöhtem Phosphatspiegel einmal leicht, einmal mäßig und in 2 Fällen stark ausgeprägt.

3.3.7. Lokalisation der Osteoporose

3.3.7.1. Häufigkeit verschiedener Lokalisationen

Eine Osteoporose fand sich bei unseren 130 Patienten in abnehmender Häufigkeit in je 83,8% in der BWS und LWS, in 72,3% in der HWS, 61,5% in den Beckenknochen, 43,8% am Schädel und 39,2% an den Rippen, gefolgt von Kreuzbein (38,5%), Femur (34,6%), Clavicula (31,5%), Sternum (20,8%), Scapula (20,0%) und Humerus (13,1%). Nur sel-

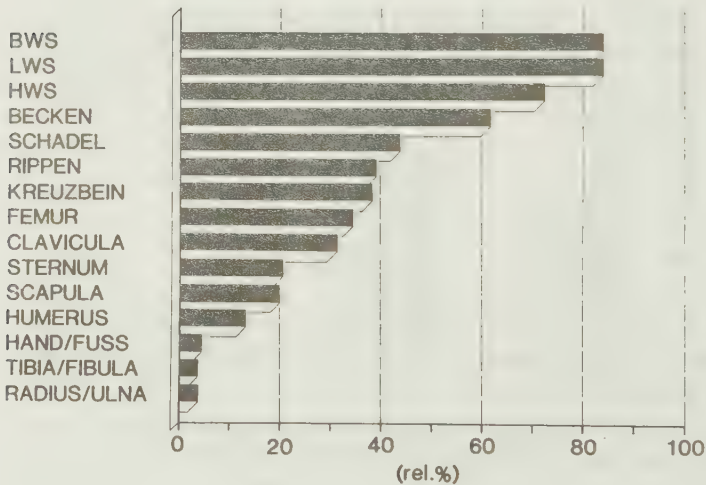


Abb. 5: Lokalisationsverteilung der Osteoporose bei 130 Patienten mit Plasmozytom

ten fand sich eine Osteoporose im peripheren Skelett, und zwar in 4,6% an Hand oder Fuß und in je 3,8% an den Unterarm- und Unterschenkelknochen (siehe Abb. 5).

3.3.7.2. Lokalisation der Osteoporose bei Frauen und Männern

Die bevorzugten Lokalisationen der Osteoporose - BWS und LWS - kamen bei beiden Geschlechtern (53 Frauen und 77 Männer) etwa gleich häufig vor. Die HWS war bei den Männern häufiger befallen, und zwar in 77,9% der Fälle gegenüber 64,2% bei den Frauen.

Kleine Unterschiede zeigten sich auch bei den selteneren Lokalisationen. So waren bei den Frauen das periphere Skelett (Tibia und Fibula in 5,7%, Hand und Fuß in 9,4%) und das Becken mit 66,0% etwas häufiger befallen; bei den Männern fand sich dagegen etwas öfter eine Osteoporose von Rippen (48,6%), Schädel (48,1%), Clavicula (35,1%) und Scapula (23,4%).

3.3.7.3. Osteoporose-Lokalisation und Alter

Zwischen den Patienten der Altersgruppen unter 65 Jahre und über 65 Jahre fand sich kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf die Lokalisation der Osteoporose.

3.3.7.4. Lokalisation der Osteoporose bei den verschiedenen Klassen der monoklonalen Immunglobuline

In der Reihenfolge der häufigsten Lokalisationen der Osteoporose (BWS, LWS, HWS, Becken), gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Paraproteinämie-klassen IgG und IgA sowie Doppelparaproteinämien. Bei IgA-Plasmozytomen war die Wirbelsäule etwas häufiger Sitz einer Osteoporose (BWS und LWS in je 87,9%, HWS in 69,7%) als bei IgG-Plasmozytomen (LWS 82,7%, BWS 80,2%, HWS 72,8%), dafür Sternum (0%), Clavicula (9,1%) und Scapula (3,0%) seltener. Bei Bence Jones-Plasmozytomen fand sich eine Osteoporose der BWS bei allen 11 Patienten, der LWS in 90,9% und der HWS in 72,7% der Fälle. Außerdem waren bei Bence Jones-Paraproteinämie Hand und Fuß (in 18,2%) und Schädel (in 63,6%) etwas häufiger befallen als bei den übrigen Klassen der monoklonalen Immunglobuline. Ein Patient mit IgD-Plasmozytom hatte eine Osteoporose des Femur.

3.3.7.5. Leichtkettentypen und Osteoporose-Lokalisation

Bezüglich der bevorzugten Lokalisationen der Osteoporose bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Leichtkettentypen. Bei Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa waren etwas häufiger die Extremitäten und der Schultergürtel befallen (Humerus 18,2%, Hand und Fuß 7,6%, Clavicula 37,9%, Scapula 21,2%) als beim Leichtkettentyp Lambda.

3.4. OSTEOLYSEN

3.4.1. Häufigkeit

Von unseren 183 radiologisch untersuchten Plasmozytom-Patienten hatten 82 (44,8%) Osteolysen. Dabei handelte es sich 36mal um einzelne und 46mal um multiple Osteolysen.

3.4.2. Osteolysen und Osteoporose

Bei 65 (79,3%) der 82 Patienten mit Osteolysen fand sich gleichzeitig eine Osteoporose. Patienten mit einzelnen Osteolysen wiesen in 11,1% eine leichte, in 36,1% eine mäßige und in 30,6% eine starke Osteoporose auf.

Multiple Osteolysen waren in 2,2% der Fälle mit leichter, in 37,0% mit mäßiger und in 41,3% mit starker Osteoporose vergesellschaftet.

3.4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Osteolysen

3.4.3.1. Alter

Von 99 Patienten unter 65 Jahre zeigten 46,5% Osteolysen, von 69 Patienten über 65 Jahre nur 39,1%. Bei der jüngeren Patientengruppe fanden sich zudem häufiger multiple Osteolysen, und zwar in 28,3%, gegenüber 18,8%

bei der Vergleichsgruppe über 65 Jahre.

Somit kamen bei jüngeren Patienten häufiger Osteolysen vor als bei älteren.

3.4.3.2. Geschlecht

Bei den 110 radiologisch untersuchten Männern und 73 Frauen fanden sich etwa gleich häufig Osteolysen. So wurden bei 43,8% der weiblichen und bei 45,5% der männlichen Patienten Osteolysen nachgewiesen.

3.4.4. Häufigkeit von Osteolysen bei den verschiedenen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtkettentypen

3.4.4.1. Klasse der monoklonalen Immunglobuline

Bezüglich der Häufigkeit von Osteolysen zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Immunglobulin-Klassen. Bei 43 Patienten mit IgA-Plasmozytom fanden sich in 51,2% Osteolysen, bei 116 Patienten mit IgG-Plasmozytom nur in 37,1%. Von den 17 Patienten mit Bence Jones-Proteinbildung hatten sogar 70,6% Osteolysen und von 6 Patienten mit einer Doppelparaproteinämie 66,7%. Ein Patient mit IgD-Plasmozytom zeigte multiple Osteolysen (siehe Abb. 6).

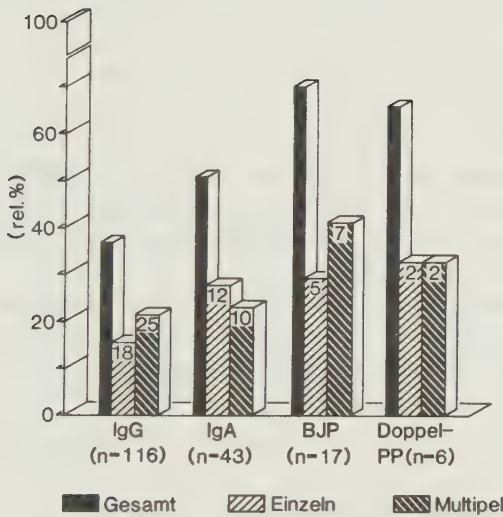


Abb. 6: Häufigkeit von Osteolysen bei Patienten mit Plasmozytom

3.4.4.2. Leichtkettentyp

Von 136 Patienten fanden sich Angaben über den Leichtkettentyp und das Vorkommen von Osteolysen.

Beim Leichtkettentyp Kappa kamen häufiger Osteolysen vor als beim Leichtkettentyp Lambda, und zwar hatten 48,2% der 85 Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa Osteolysen (30,6% multiple), und von 51 Patienten mit dem Leichtkettentyp Lambda zeigten nur 39,2% Osteolysen, die in 15,7% multipel auftraten.

3.4.5. Proteinanalytische Untersuchungen bei Patienten mit Osteolysen

3.4.5.1. M-Gradient

Von 68 Patienten mit Osteolysen hatten 36,8% einen M-Gradienten unter 2 g/100 ml. Bei 41,2% lag er zwischen 2 und 4 g/100 ml, bei 16,2% zwischen 4 und 6 g/100 ml und bei 5,9% über 6 g/100 ml.

Bei den 39 Patienten mit multiplen Osteolysen fand sich in 28,2% der Fälle ein M-Gradient unter 2 g/100 ml, in 46,2% ein Wert zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 20,5% ein

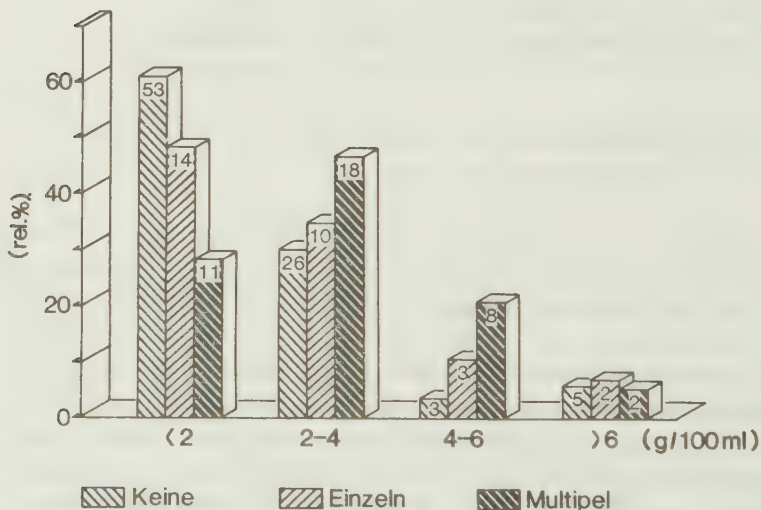


Abb. 7: Konzentrationsverteilung des M-Gradienten im Serum bei Patienten mit und ohne Osteolysen

Wert zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 5,1% ein M-Gradient über 6 g/100 ml.

In der Vergleichsgruppe von 87 Patienten ohne Osteolysen lag der M-Gradient in 60,9% der Fälle unter 2 g / 100 ml, in 29,9% zwischen 2 und 4 g/100 ml, in 3,4% zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 5,7% über 6 g/100 ml.

Somit zeigten Patienten mit Osteolysen, besonders diejenigen mit multiplen Osteolysen, häufiger höhere M-Gradienten als Patienten ohne Osteolysen (Abb. 7).

3.4.5.2. Gesamteiweiß

Von 80 Patienten mit Osteolysen hatten 10,0% eine Gesamteiweißkonzentration unter 6 g/100 ml, 40,0% einen Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und 50,0% ein Gesamteiweiß von über 8 g/100 ml.

Bei denjenigen Patienten, welche multiple Osteolysen aufwiesen (n=45), fand sich in 8,9% der Fälle ein Gesamteiweiß unter 6 g/100 ml, in 40,0% ein Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und in 51,1% ein Wert darüber.

Im Vergleich dazu kamen bei 100 Patienten ohne Osteolysen eine Gesamteiweißkonzentration von unter 6 g/100 ml in 9% und ein Wert von über 8 g/100 ml in 26% der Fälle vor.

Patienten mit Osteolysen hatten also häufiger hohe Gesamteiweißkonzentrationen als Patienten ohne Osteolysen (vgl. Abb. 8).

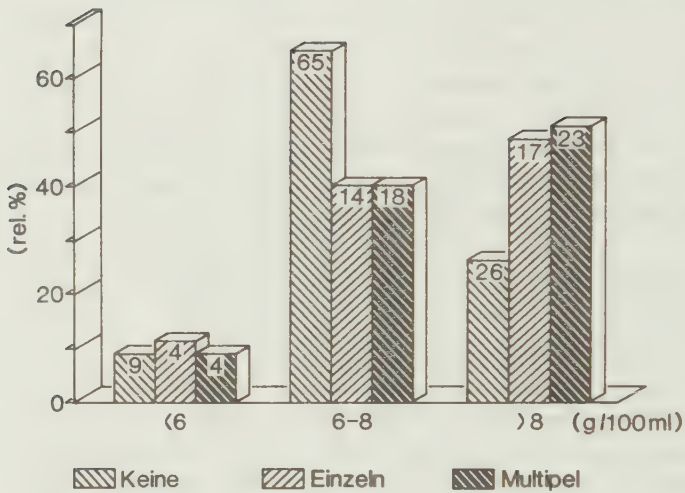


Abb. 8: Gesamteiweißkonzentration bei Plasmazytompatienten mit und ohne Osteolysen

3.4.6. Biochemische Befunde

3.4.6.1. Serumkalzium

Bei 56 Patienten mit Osteolysen lag der Serumkalziumspiegel in 21,4% unter 4,5 mval/l, in 57,1% zwischen 4,5 und 5,5 mval/l und in 21,4% über 5,5 mval/l.

Von den 31 Patienten mit multiplen Osteolysen hatten

29,0% ein Kalzium von unter 4,5 mval/l, 45,2% einen Wert zwischen 4,5 und 5,5 und 25,8% einen Wert von über 5,5 mval/l.

In der Vergleichsgruppe von 74 Patienten ohne Osteolysen fand sich ein Kalziumspiegel unter 4,5 mval/l in 18,9% und ein Wert über 5,5 mval/l nur in 4% der Fälle.

Eine Hyperkalzämie fand sich also häufiger bei Patienten mit Osteolysen als bei Patienten ohne Osteolysen.

3.4.6.2. Phosphat

Von 19 Patienten mit Osteolysen hatten 3 (15,8%) eine Hyperphosphatämie über 3 mval/l; bei den übrigen 16 Patienten lag der Phosphatspiegel im Referenzbereich zwischen 1 und 3 mval/l. Bei 27 Patienten ohne Osteolysen fand sich nur in einem Fall (3,7%) ein erhöhter Phosphatspiegel.

3.4.7. Lokalisation von Osteolysen

3.4.7.1. Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen

Bevorzugte Lokalisation von Osteolysen war bei unseren 82 Patienten die Wirbelsäule mit 67,1%, und zwar in 31,7% die BWS, in 23,2% die HWS und in 22,0% die LWS. Es folgten der Schädel mit 56,1%, die Beckenknochen mit 30,5%, Rippen und Femur mit je 25,6%, das Kreuzbein mit 11,0%, Humerus und Clavicula mit je 9,8%, die Scapula

mit 7,3% und das Sternum mit 2,4%. Am peripheren Skelett kamen nur selten Osteolysen vor und zwar an den Unterschenkel- und Unterarmknochen sowie an Händen und Füßen in je 1,2% (siehe Abb. 9).

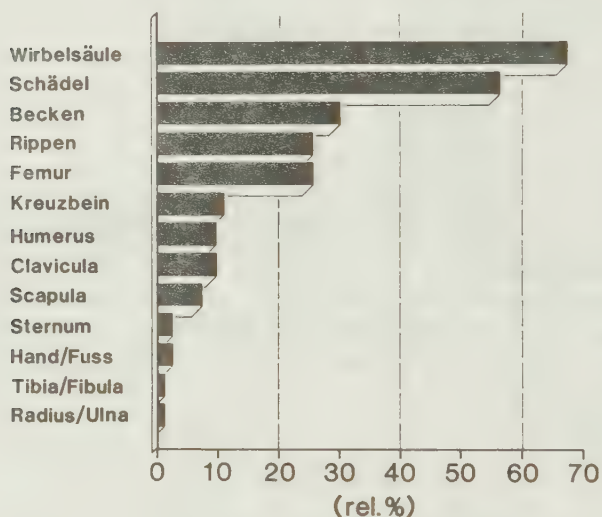


Abb. 9: Lokalisationsverteilung von Osteolysen bei 82 Patienten mit Plasmozytom

3.4.7.2. Lokalisationsverteilung von Osteolysen bei Frauen und Männern

Häufigste Lokalisation von Osteolysen war ebenso wie im Gesamtkollektiv bei beiden Geschlechtern die Wirbelsäu-

le. Bei den Frauen war sie in 84,3% der Fälle betroffen (BWS, HWS und LWS in je 28,1%) und bei den Männern in 72,0%, wobei 34,0% auf die BWS, 20,0% auf die HWS und 18,0% auf die LWS entfielen.

Zweithäufigste Lokalisation war jeweils der Schädel - bei den Frauen in 65,6% und bei den Männern in 50,0% der Fälle. Bei den Frauen folgte das Becken mit 35,3%, bei den Männern die Rippen mit 30,0% und Becken und Femur mit je 26,0%.

Das periphere Skelett war bei den Frauen häufiger befallen. So fanden sich bei je 3,1% der weiblichen Patienten Osteolysen an den Unterarm- und Unterschenkelknochen und an Händen und Füßen; bei den Männern waren diese Lokalisationen frei.

3.4.7.3. Alter und Osteolysen-Lokalisation

Zwischen den Patienten der Altersgruppen über und unter 65 Jahre fanden sich keine auffälligen Unterschiede im Hinblick auf die Lokalisationsverteilung von Osteolysen.

3.4.7.4. Lokalisation von Osteolysen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline

Bei Patienten mit IgA-Plasmozytom war die Wirbelsäule mit 81,8% häufiger befallen als bei IgG-Plasmozytomen (62,8%). Dafür fanden sich bei IgA-Plasmozytomen selte-

ner Osteolysen an den Extremitäten (in 22,7%) als bei IgG-Paraproteinämien (55,8%). Der Schädel war bei Patienten mit IgG-Plasmozytom in 55,8% der Fälle betroffen, bei IgA in 54,5%. Bei allen 12 Patienten mit Bence Jones-Proteinbildung war die Wirbelsäule befallen, Schädel und Becken waren mit je 58,3% gleich oft Lokalisation von Osteolysen. Sternum, Clavicula und Scapula waren etwas häufiger betroffen als bei den übrigen Paraproteinämieklassen. Auch bei 4 Patienten mit Doppelparaproteinämien war die Wirbelsäule jedesmal befallen. Außerdem fanden sich Osteolysen 2mal am Schädel und je einmal an Humerus, Femur und Sternum. Ein Patient mit IgD-Plasmozytom hatte Osteolysen von Humerus und Schädel.

3.4.7.5. Leichtkettentyp und Lokalisation von Osteolysen

Die Wirbelsäule als Hauptlokalisation von Osteolysen war bei Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa in 87,7% der Fälle befallen (BWS 36,7%, LWS 28,6%, HWS 22,4%), bei Patienten mit dem Leichtkettentyp Lambda nur in 60,7% (HWS 25,0%, BWS 25,0%, LWS 10,7%). Beim Leichtkettentyp Lambda war dagegen der Schädel mit 60,7% häufiger befallen als bei Kappa (53,1%). Beim Leichtkettentyp Kappa kamen etwas häufiger Osteolysen im peripheren Skelett sowie an den Rippen und am Schultergürtel vor.

3.5. SPONTANFRAKTUREN

3.5.1. Häufigkeit

Spontanfrakturen fanden sich bei 33 unserer 183 Plasmom-Patienten (18,0%). Dabei handelte es sich in 32 Fällen um einzelne Frakturen. Ein Patient hatte multiple Frakturen.

3.5.2. Osteoporose und Osteolysen bei Patienten mit Frakturen

3.5.2.1. Osteoporose

Von den Patienten mit einzelnen Frakturen hatten 3,1% eine leichte, 31,3% eine mäßige und 56,3% eine starke allgemeine Osteoporose. Bei 9,4% der Patienten fand sich keine Osteoporose. Der Patient mit multiplen Frakturen hatte eine starke Osteoporose.

3.5.2.2. Osteolysen

Bei unseren Patienten mit einzelnen Frakturen fanden sich außer im Bereich der Frakturstelle gleichzeitig in 21,9% einzelne und in 65,6% multiple Osteolysen. Der Patient mit multiplen Frakturen wies auch multiple Osteolysen auf.

3.5.3. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Spontanfrakturen

3.5.3.1. Alter

Zwischen den beiden Altersgruppen unter 65 und über 65 Jahre zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von Frakturen.

Bei 17,9% der 95 unter 65jährigen und bei 19,7% der 66 über 65jährigen Patienten fanden sich Frakturen.

3.5.3.2. Geschlecht

Von 73 röntgenologisch untersuchten Frauen hatten 17,8% einzelne Frakturen; von 110 Männern zeigten 17,3% einzelne Frakturen und ein Patient (0,9%) multiple Frakturen.

3.5.4. Häufigkeit von Frakturen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline und Leichtkettentypen

3.5.4.1. Klasse der monoklonalen Immunglobuline

Hinsichtlich der Häufigkeit von Spontanfrakturen zeigten sich zwischen IgG-, IgA- und Doppelparaproteinämien nur geringfügige Unterschiede. So hatten 18,6% der Patienten mit IgA-, 16,4% der Patienten mit IgG-Plasmo-

zytomen und 16,7% der Patienten mit Doppelparaproteinämien einzelne Frakturen (siehe Abb. 10). Ein Patient mit IgA-Plasmozytom hatte multiple Frakturen. Patienten mit Bence Jones-Proteinbildung wiesen etwas häufiger (in 23,5%) einzelne Frakturen auf.

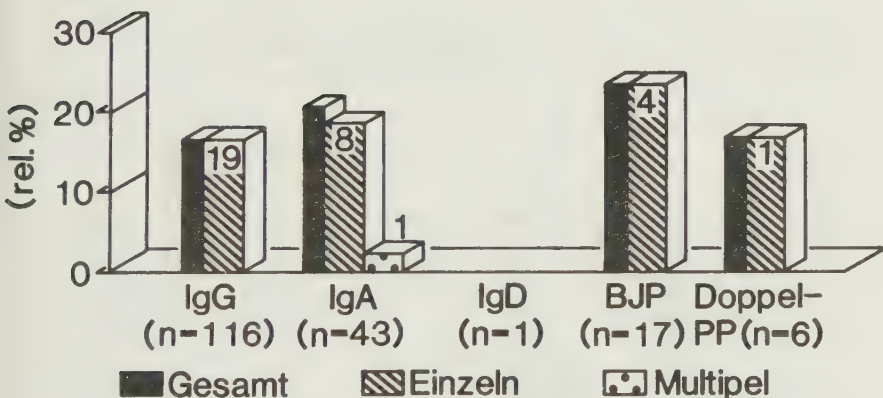


Abb. 10: Häufigkeit von Spontanfrakturen bei Patienten mit Plasmozytom

3.5.4.2. Leichtkettentyp

Beim Leichtkettentyp Kappa fanden sich etwas häufiger Frakturen, und zwar in 21,3% der Fälle, im Vergleich zu

17,5% beim Leichtkettentyp Lambda. Unser Patient mit multiplen Frakturen gehörte ebenfalls dem Leichtkettentyp Kappa an.

3.5.5. Proteinanalytische Untersuchungen

3.5.5.1. M-Gradient

Von 29 Patienten mit Spontanfrakturen hatten 27,6% einen M-Gradienten unter 2 g/100 ml, 48,3% einen Wert zwi-

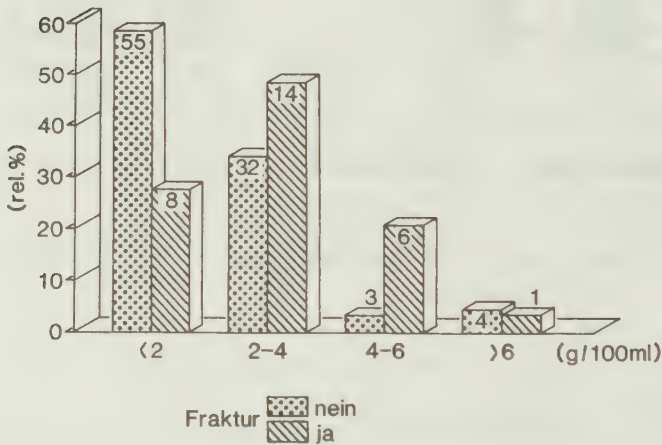


Abb. 11: Konzentrationsverteilung des M-Gradienten bei Plasmozytompatienten mit und ohne Spontanfrakturen

schen 2 und 4 g/100 ml, 20,7% einen Wert zwischen 4 und 6 g/100 ml und 3,4% einen M-Gradient über 6 g/100 ml. Der Patient mit multiplen Frakturen zeigte einen M-Gradienten zwischen 2 und 4 g/100 ml.

In der Vergleichsgruppe von 94 Patienten ohne Fraktur lag der M-Gradient in 58,5% unter 2 g/100 ml, in 34,0% zwischen 2 und 4 g/100 ml, nur in 3,2% zwischen 4 und 6 g/100 ml und in 4,3% der Fälle über 6 g/100 ml.

Bei Patienten mit Spontanfrakturen fanden sich also häufiger höhere Werte des M-Gradienten als bei Patienten ohne Frakturen (Abb. 11).

3.5.5.2. Gesamteiweiß

Bei unseren 32 Patienten mit einzelnen Frakturen fand sich in 9,4% ein Gesamteiweiß unter 6 g/100 ml, in 34,4% ein Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und in 56,3% ein Wert von über 8 g/100 ml. Der Patient mit multiplen Frakturen hatte eine Gesamteiweißkonzentration zwischen 8 und 10 g/100 ml.

Von 147 Patienten ohne Fraktur hatten 32,7% eine Gesamteiweißkonzentration von über 8 g/100 ml. Bei 57,1% lag der Wert zwischen 6 und 8 g/100 ml und bei 10,2% unter 6 g/100 ml.

Somit hatten Patienten mit Spontanfrakturen häufiger hohe Gesamteiweißkonzentrationen als Patienten ohne Frakturen (Abb. 12).

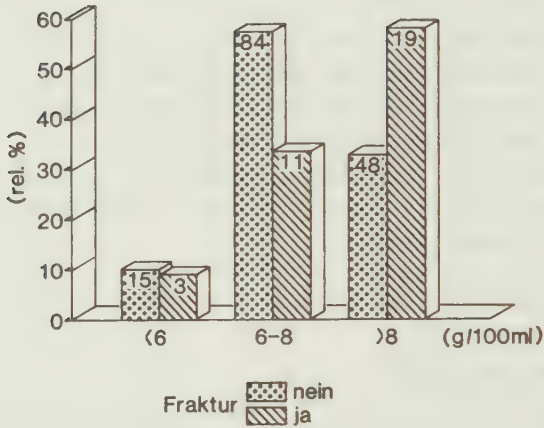


Abb. 12: Gesamteiweißkonzentration bei Plasmozytompatienten mit und ohne Spontanfraktur

3.5.6. Biochemische Befunde

3.5.6.1. Serumkalzium

Von 20 Patienten mit Spontanfrakturen hatten 15,8% einen Serumkalziumspiegel unter 4,5 mval/l, 57,9% einen Wert zwischen 4,5 und 5,5 mval/l und 26,3% einen Wert von über 5,5 mval/l. Der Patient mit multiplen Frakturen

hatte einen Kalziumwert von über 5,5 mval/l.

In der Vergleichsgruppe von 82 Patienten ohne Frakturen lag der Kalziumspiegel in 20,7% unter 4,5 mval/l und nur in 7,3 % der Fälle über 5,5 mval/l.

Eine Hyperkalzämie fand sich also häufiger bei Patienten mit Spontanfrakturen als im Vergleichskollektiv.

3.5.6.2. Phosphat

Bei 7 Patienten mit Spontanfrakturen fanden sich Angaben über die Höhe des Phosphatspiegels. Davon hatte ein Patient eine Hyperphosphatämie über 3 mval/l (14,3%). Bei den übrigen 5 Patienten mit einzelnen Frakturen und bei einem Patienten mit multiplen Frakturen lag der Phosphatspiegel im Referenzbereich zwischen 1 und 3 mval/l.

Im Vergleichskollektiv von 30 Patienten ohne Spontanfraktur fand sich einmal eine Erhöhung des Phosphatspiegels über 3 mval/l (3,3%).

3.5.7. Lokalisation von Spontanfrakturen

3.5.7.1. Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen

Frakturen fanden sich bei unseren 33 Patienten am häufigsten an den Brustwirbelkörpern und zwar in 30,3% der Fälle. Zweithäufigste Lokalisation waren die Rippen und die LWS mit je 21,2%, gefolgt von HWS und Clavicula mit je 9,1%, Humerus, Becken und Femur mit je 6,1% und dem Schädel mit 3,0% (siehe Abb. 13).

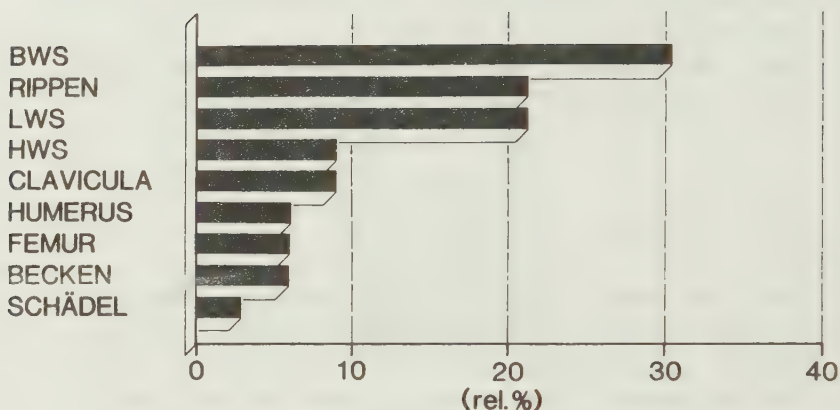


Abb. 13: Lokalisationsverteilung von Spontanfrakturen bei 33 Plasmozytompatienten

3.5.7.2. Lokalisation von Frakturen bei Männern und Frauen

Bei den Männern war die BWS mit 40,0% am häufigsten betroffen, gefolgt von den Rippen mit 25,0% und der LWS mit 20,0%. Bei je 5,0% der männlichen Patienten fanden sich Frakturen von HWS, Humerus, Femur und Clavicula. Bei den Frauen war die LWS mit 23,1% häufigste Frakturlokalisation, gefolgt von BWS und Becken mit je 15,4%.

Jeweils 7,7% der Frauen hatten Frakturen von HWS, Humerus, Femur, Schädel, Rippen und Clavicula.

3.5.7.3. Frakturlokalisation und Alter

Bei den beiden Altersgruppen unter 65 und über 65 Jahre fand sich eine ähnliche Lokalisationsverteilung von Spontanfrakturen. Bei der älteren Patientengruppe fanden sich häufiger Frakturen der Wirbelsäule - in 66,6% gegenüber 49,9% bei den jüngeren Patienten. Diese hatten dafür häufiger Frakturen von Becken (11,1%), Rippen (22,2%) und Schädel (5,5%).

3.5.7.4. Lokalisation von Frakturen bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline

Bei Patienten mit IgG-Plasmozytom kamen am häufigsten Frakturen von BWS (in 42,1%) und LWS (in 26,3%) vor. Die Rippen waren, ebenso wie Femur und Clavicula, nur in 10,5% der Fälle betroffen, Becken und Humerus in je 5,3%. Dagegen waren bei IgA-Plasmozytomen die Rippen mit 44,4% Hauptlokalisation von Spontanfrakturen. Die BWS war hier in 22,2% der Fälle betroffen, HWS, LWS, Becken, Humerus und Schädel in je 11,1%.

Bei 4 Patienten mit Bence Jones-Proteinbildung waren in je einem Fall HWS, LWS, Rippen und Clavicula Sitz von Frakturen. Ein Patient mit Doppelparaproteinämie hatte eine Fraktur im Bereich der HWS.

3.5.7.5. Leichtkettentypen und Frakturlokalisation

Patienten mit dem Leichtkettentyp Kappa hatten am häufigsten Frakturen von LWS (in 29,4%) und BWS (in 23,5% der Fälle). HWS, Rippen, Clavicula und Humerus waren in je 11,8% der Fälle betroffen, Becken und Femur in je 5,9%.

Beim Leichtkettentyp Lambda war die BWS mit 42,9% häufigste Frakturlokalisation, gefolgt von den Rippen (mit 28,6%) und LWS, Becken, Femur und Schädel mit je 14,3%.

3.6. RÖNTGENOLOGISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN UND ZYTOSTATISCHE THERAPIE

Als ein wesentliches Kriterium für den Erfolg einer zytostatischen Therapie wird der Rückgang von röntgenologischen Knochenveränderungen herangezogen.

111 unserer Plasmozytom-Patienten aus dem Urmaterial wurden mit Alkylantien (Melfalan, Cyclophosphamid) zytostatisch behandelt. Davon zeigten 31 Patienten zu Therapiebeginn eine Osteoporose. Im Verlauf der Therapie kam es bei 21 Patienten (67,7%) zu einem Stillstand der Osteoporose, bei 10 Patienten (32,3%) konnte trotz Therapie ein weiteres Fortschreiten nicht verhindert werden. Eine Rückbildung der Osteoporose zeigte sich in keinem Fall.

Osteolysen hatten 41 der mit Alkylantien behandelten Patienten zu Beginn der Therapie. Eine Rückbildung der Knochenherde durch die Therapie konnte in keinem Fall erreicht werden. Bei 20 Patienten (48,8%) kam es trotz

der Therapie zu einem weiteren Fortschreiten der Osteolysen und bei 21 Patienten (51,2%) blieben die Osteolysen unverändert bestehen.

Ein Rückgang der Knochenschmerzen konnte bei 70% der zytostatisch behandelten Patienten beobachtet werden.

4. DISKUSSION

Im Zeitraum von 1955 bis 1977 wurde an der ehemaligen I. Medizinischen Klinik München (Innenstadtklinikum) bei 705 Patienten ein generalisiertes Plasmozytom diagnostiziert. In 265 Fällen (37,6%) waren die röntgenologischen Untersuchungsbefunde mit maßgebend für die Diagnosesicherung. Bei 183 Patienten wurde innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung eine Röntgenuntersuchung des Skeletts durchgeführt, bzw. lagen Befunde darüber zur Auswertung vor.

Als vollständiger röntgenologischer Status wurden in dieser Untersuchung die Aufnahmen des Schädels in 2 Ebenen, der gesamten Wirbelsäule in 2 Ebenen, des Beckens sowie beider Oberschenkel und Oberarme angesehen. Wurden vom Patienten Knochenschmerzen in anderen Skelettabschnitten angegeben, so wurden von diesen Regionen zusätzliche Aufnahmen angefertigt. Dieses Vorgehen stimmt mit den Vorschlägen der meisten Autoren vor allem in der neueren Literatur überein (12, 20, 48, 56, 67), während WALDENSTRÖM (88) und QUEISSER und Mitarb. (63) auf eine routinemäßige Röntgenuntersuchung von Humerus und Femur verzichten.

4.1. DEFINITION UND PATHOGENESE TYPISCHER RÖNTGEN- VERÄNDERUNGEN

Die plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks führt häufig zu deutlichen Veränderungen des Knochenskeletts. Es finden sich daher charakteristische Röntgenbefunde, wobei es jedoch keine für das Plasmozytom pathognomonische Veränderung gibt.

LÜDIN (50) sowie FELDER und Mitarb. (23) unterscheiden 3 Typen der Skelettveränderungen:

1. Multiple, osteolytische Herde von wechselnder Größe und Lokalisation mit meist scharfer Kontur, jedoch ohne Sklerose in der Umgebung und ohne periostale Reaktion.
2. Solitäre große Destruktionsherde von zystischem Aussehen mit oder ohne Auftreibung des Knochens.
3. Diffuse Demineralisation.

SNAPPER und KAHN (81) beschreiben vier mögliche Röntgenbefunde beim Plasmozytom:

1. Generalisierte Osteoporose ohne den Nachweis von Myelomzellen.
2. Osteoporose kombiniert mit runden oder ovalen osteolytischen Herden, die durch Myelomzellen verursacht sind.
3. Eine oder mehrere rundliche oder ovale Osteolysen ohne eindeutige generalisierte Osteoporose.
4. Unauffälliger Röntgenbefund.

Nach SCHINZ und Mitarb. (77) charakterisieren vier verschiedene Typen der Knochengeschwulstdestruktion das Röntgenbild des Plasmozytoms:

- Die "solitäre", wie ausgestanzt wirkende, runde oder ovale Osteolyse, die an den Röhrenknochen oder an den Wirbeln häufig mit einer Knochensklerose vergesell-

schaftet ist und mit einer Knochenaufreibung einhergehen kann.

- Die multiple, osteolytische Form mit meist scharf begrenzten Knochendefekten im Stammskelett ohne Zeichen einer Randsklerose.
- Die diffuse Osteoporose bei generalisiertem Befall ohne differentialdiagnostische Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber einer diffusen Skelettkarzinose von Organumoren (z.B. des Mammakarzinoms).
- Die diffuse, fast dem Bild einer Osteopetrose gleichende Osteosklerose, eine nur in ca. 4-10% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorkommende Form.

Auch von anderen Autoren (6, 18, 23, 48, 50, 81) wird die Osteosklerose als sehr seltener Befund beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.3.).

In der vorliegenden Arbeit wurden als typische Röntgenveränderungen beim Plasmozytom eindeutige Osteolysen, eine diffuse Osteoporose und Spontanfrakturen angesehen. Diese Formen typischer Knochenveränderungen werden unter anderem auch angegeben von KYLE (45), BESSLER (6), FLEISCHHACKER (25), BACH (3), KAUFMANN und Mitarb. (39), LEONARD und Mitarb. (48) sowie FATEH-MOGHADAM (18, 20). Von 183 unserer radiologisch untersuchten Patienten wiesen dabei 148 (= 80,9%) charakteristische Skelettbefunde auf (Tab. 6).

	abs.	%
Osteoporose (allein)	62	33,9
Osteolysen (allein)	15	8,2
Fraktur(allein)	1	0,5
Osteoporose + Osteolysen	38	20,8
Osteoporose + Fraktur	3	1,6
Osteolysen + Fraktur	2	1,1
Osteoporose + Osteolysen + Fraktur	27	14,8
Unauffällig	35	19,1
	-----	-----
Gesamt	183	100

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung typischer Knochenveränderungen bei 183 Patienten mit Plasmozytom

Mit Fortschreiten der Erkrankung sind knöcherne Destruktionen häufig von Skelettdeformitäten und schmerzhaften Auftreibungen bzw. nach außen wachsenden Tumoren vor allem im Bereich des Schädels, Sternums und der Extremitäten begleitet (3, 18, 23, 25, 39, 50). Die beschriebenen Skelettveränderungen sind nicht scharf voneinander zu trennen und können beim gleichen Patienten isoliert oder in Kombination auftreten (siehe Tab. 6). Sie sind für das Plasmozytom nicht spezifisch, haben jedoch in Verbindung mit klinischen, hämatologischen, histologischen und proteinanalytischen Befunden in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung einen hohen Stellenwert. Dabei wird den einzelnen Röntgenzeichen in der Literatur eine unterschiedliche Bedeutung zuerkannt: DURIE und SALMON (14) halten Osteolysen lediglich für

ein untergeordnetes Kriterium und sehen die Osteoporose als ein unspezifisches Krankheitszeichen an. QUEISSER und Mitarb. (63), DEDING und Mitarb. (12), MESZAROS (53) sowie WIELAND und HYMMEN (90) fordern den Nachweis osteolytischer Knochendestruktionen als einzig sicheres röntgenologisches Kriterium. Neben Osteolysen oder einer pathologischen Fraktur trägt nach SOTTO (82) die Osteoporose nur dann zur Diagnosesicherung bei, wenn gleichzeitig eine Hyperkalzämie besteht. Nach WILMANN (92) und FATEH-MOGHADAM (20) reicht jedoch der röntgenologische Nachweis einer fortgeschrittenen strähnigen Osteoporose zusammen mit einer plasmazellulären Infiltration des Knochenmarks und/oder der immunoelektrophoretischen Sicherung eines monoklonalen Immunglobulins zur Diagnosesicherung aus.

WALDENSTRÖM (89) berichtet über eine atypische Verlaufsform des Myeloms, welche vor allem bei jüngeren Patienten auftreten kann: Große, lokalisierte Knochentumoren mit multilokulären Aufhellungen, die an ein Osteoklastom erinnern und deren direkte Punktion Riesenzellen und Amyloid zeigt. Nach vielen Jahren kann das Bild eines Multiplen Myeloms entstehen.

Als wichtigster einheitlicher pathogenetischer Mechanismus liegt den Skelettveränderungen die plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks zugrunde (50), die mit variablem Verlauf und Ausmaß zu Osteoporose, Osteolysen sowie deren Folgeerscheinungen (Vorwölbungen, Deformitäten, pathologische Frakturen) führt. In letzter Zeit wurde dem sogenannten Osteoklasten aktivierenden Faktor besondere Aufmerksamkeit geschenkt. BESARAB und CARO (5) sowie MUNDY (58) konnten diesen Faktor in Zellkulturen von Myelomzellen aus Knochenmarksaspiraten

nachweisen und beobachteten eine Aktivitätssteigerung und Vermehrung der Osteoklasten. DURIE und SALMON (14) ermittelten eine signifikante Beziehung zwischen der Konzentration dieses Faktors und der Zahl und der Größe osteolytischer Herde. SALMON (73) beschreibt außerdem eine wesentlich höhere Zahl von Myelomzellen bei Patienten mit Osteolysen als bei Patienten ohne Knochenveränderungen. Diese Beobachtungen werden durch Untersuchungen von JOHANSSON (37) und BERGSAGEL (4) bestätigt, die für Patienten mit Osteolysen eine wesentlich schlechtere Prognose ermittelten als für Patienten ohne oder nur mit osteoporotischen Knochenveränderungen. Nach SOTTO (82) sind charakteristische Knochenveränderungen, speziell Osteolysen, ab einer Tumorzellzahl von 10^{11} (1 kg Tumorgewicht) nachweisbar.

4.2. HÄUFIGKEITEN TYPISCHER KNOCHENVERÄNDERUNGEN

Die Häufigkeitsangaben über typische Knochenveränderungen schwanken zwischen 60% (v. KOPPENFELS (44)) und 95% (SNAPPER und KAHN (81)). Der von uns ermittelte Prozentsatz von 80,9% stimmt gut mit der Mehrzahl der Beobachtungen anderer Autoren überein (7, 12, 28, 45, 80, 88), die Häufigkeiten zwischen 75% und 85% ermittelten. Anhand eines Sektionsguts von 107 Plasmozytomfällen konnten DOMINOK und Mitarb. (13) bei 98,1% einen Skelettbefall nachweisen, GÜTHERT und Mitarb. (29) bei 97,8% von 46 Sektionsfällen. Angaben über röntgenologisch nachweisbare Veränderungen finden sich bei beiden Autoren nicht. Hinsichtlich der einzelnen Röntgenzeichen diffe-

rieren die Häufigkeitsangaben der verschiedenen Autoren erheblich: Für die Osteoporose werden Werte zwischen 12,5% und 92,3% angegeben (28, 32, 44, 45, 49, 55, 63), für Osteolysen Werte zwischen 7,7% und 80,0% (10, 28, 44, 45, 49, 55, 61, 63, 67, 88). Die Osteoporose wird als häufigstes Röntgenzeichen unter anderem genannt von FATEH-MOGHADAM (18), RINGE und MERTELSMANN (67), PENNY (61) und WALDENSTRÖM (88), während Osteolysen von SCHINZ und Mitarb. (77), KYLE (45) sowie von GOMPELS und Mitarb. (28) öfter beobachtet wurden. Die Angaben einiger Autoren, bei denen sich Häufigkeitsangaben über Osteoporose und Osteolysen fanden, sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Autor	Jahr der Veröffent- lichung	Gesamt	Osteoporose		Osteolysen	
			abs.	%	abs.	%
MOERLER (55)	1969	13	12	92,3	7	53,8
v. KOPPENFELS (44)	1971	40	5	12,5	13	32,5
GOMPELS und Mitarb. (28)	1972	97	42	43,3	66	68,0
KYLE (45)	1975	824	523	63,5	581	70,5
QUEISSER und Mitarb. (63)	1975	39	31	79,5	27	69,2
LUDWIG (49)	1982	61	47	77,0	46	75,4
Eigene Patienten	1984	183	130	71,0	82	44,8

Tab. 7: Osteoporose und Osteolysen bei Plasmozytom-Patienten, zusammengestellt aus Literaturangaben und eigenen Fällen.

Die in unserem Krankengut ermittelten Prozentzahlen (Osteoporose 71,0% und Osteolysen 44,8%) stimmen gut mit den Literaturangaben überein. Bei 65 Patienten (35,5%) fanden wir gleichzeitig diese beiden Röntgenveränderungen, wobei mit zunehmender Demineralisierung des Knochens Osteolysen immer häufiger auftraten.

Spontanfrakturen beobachteten SHULMAN und Mitarb. (80) bei 11 von 52 Patienten (21,1%), HARTWICH und Mitarb. (32) bei 10 von 61 Fällen (16,4%), MOERLER (55) bei 4 von 13 (30,7%) und HENZE (34) bei 5 von 47 Patienten (10,6%). HEISER und SCHWARTZMAN (33) wiesen bei 39,2%, GOMPELS und Mitarb. (28) bei 52,6% und KYLE (45) sowie RINGE und MERTELSMANN (67) sogar bei 60% ihrer Patienten Knochenbrüche nach. Von unseren 183 Patienten konnte bei 33 (18,0%) eine pathologische Fraktur röntgenologisch verifiziert werden, wobei in 29 Fällen gleichzeitig Osteolysen bestanden, in 30 Fällen gleichzeitig eine Osteoporose.

4.3. LOKALISATIONEN TYPISCHER KNOCHENVERÄNDERUNGEN UND IHRE DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Das Plasmozytom befällt hauptsächlich die blutbildenden Knochen (rotes Knochenmark). Nach unseren Untersuchungen und den meisten Angaben anderer Autoren (18, 19, 39, 40, 44, 49, 50, 66, 77, 88) sind die Wirbelkörper - besonders Brust- und Lendenwirbelkörper - am häufigsten betroffen. Andere Untersuchungen (12, 32, 48, 80) nennen den Schädel an erster Stelle der Manifestationshäufigkeit von charakteristischen Röntgenveränderungen. Auch über die übrigen Skelettabschnitte sind die Anga-

ben uneinheitlich. Als weitere wichtige Lokalisationen sind das Becken, die Rippen, die proximalen Anteile von Femur und Humerus, Sternum und Clavicula anzusehen. Die Scapula, die proximalen Anteile der Unterarmknochen und der Tibia sowie die kleinen Hand- und Fußknochen sind selten betroffen (12, 44, 49, 50, 77). Auch die distalen Anteile der langen Röhrenknochen werden kaum befallen. Mittels Photonenabsorptionsdensitometrie wurde von LUDWIG (49) der Mineralgehalt am distalen Radius bei 46 Patienten und 55 Kontrollpersonen bestimmt. Dabei fand sich kein Unterschied hinsichtlich des Mineralgehalts in beiden Gruppen, was erneut darauf hindeutet, daß die Osteoporose beim Plasmozytom weitgehend auf das Stammskelett begrenzt ist, wobei ursächlich in erster Linie lokal wirksame Mechanismen zu diskutieren sind. Für deren Stimulation, welche möglicherweise über den Osteoklasten aktivierenden Faktor (OAF) erfolgen könnte, dürfte blutbildendes Gewebe oder dessen unmittelbare Nähe erforderlich sein. Andererseits ist auch eine periphere, in der Zirkulation erfolgende Inaktivierung dieses Faktors denkbar (49).

Röntgenologisch manifeste Herde sind auch im Kiefer beschrieben worden (18, 32, 50, 64). Die von uns ermittelte Reihenfolge der Lokalisationen in abnehmender Häufigkeit - Wirbelkörper, Becken, Schädel - wurde auch von SCHINZ und Mitarb. (77) nach Auswertung von 534 Plasmozytomfällen angegeben. Die Autoren differenzieren in Bezug auf die Verteilung der Skelettmetastasen 2 Typen:

- a) die selektive Metastasierung in das Achsenskelett (Kalotte, Wirbelsäule, Rippen, Schulter- und Beckengürtel).
- b) die selektive Metastasierung in das Gliedmaßenskelett distal der Schulter- und Hüftgelenke, mit Häufung von Metastasen in den Phalangen.

UEHLINGER (86) bezeichnet diese beiden Formen als klassischen zentralen Typus (a) und seltenen peripheren Typus (b). Die Ursachen für die selektive Extremitätenmetastasierung sind unbekannt (54, 77).

GÜTHERT und Mitarb. (29) berichten über 46 Sektionsfälle von Plasmozytom. Dabei stehen hinsichtlich der Häufigkeit des Befalls Sternum, Wirbelkörper, Femur und Humerus im Vordergrund. Erst dann folgt der Schädel unter Bevorzugung der Kalotte. Die Autoren stellten ein Fortschreiten des Prozesses im Femur und Humerus von proximal nach distal fest. Sie sind der Ansicht, daß die Plasmozytomherde im Skelett nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten auftreten, so daß z.B. die Schädelbasis nie Plasmozytomherde enthält, ohne daß sie auch in der Kalotte nachweisbar sind. Unter 107 Autopsien fanden jedoch DOMINOK und Mitarb. (13) zweimal einen isolierten Befall der Schädelbasis. Diese Autoren geben die Reihenfolge der drei häufigsten Lokalisationen mit Wirbelsäule, Schädel und Femur an.

Unter den charakteristischen Röntgenveränderungen findet sich die Osteoporose überwiegend im Bereich der Wirbelsäule, vor allem der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule (18, 67, 81, 88), wobei jedoch von den Autoren keine Angaben hinsichtlich der absoluten oder relativen Häufigkeit verschiedener Lokalisationen gemacht werden.

In unserem Krankengut waren die BWS und LWS in je 59,6%, die HWS in 51,4%, das Becken in 43,7% und der Schädel in 31,1% der Fälle betroffen. Da das Myelom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, ist die Abgrenzung gegenüber einer Altersosteoporose nicht einfach, da beide Formen röntgenologisch das gleiche Erscheinungsbild

zeigen (53). Ein radiologischer Nachweis gelingt erst ab einer Demineralisierung von 20-40% (18, 77, 81). Dabei findet sich in der Wirbelsäule eine Osteoporose von diffusem oder strähnigem, im Schädel von meist fleckförmigem Charakter (6). Die Demineralisation vornehmlich in spongiösem Knochen führt mehr zu Dauerfrakturen und schleichendem Zusammensintern unter Kompression (65). Aufgrund der vielgestaltigen klinischen Symptomatik sind neben der Osteoporose anderer Genese (Alter, Morbus Cushing, Leukose) auch eine Osteodystrophia fibrosa generalisata Recklinghausen, eine Osteomalazie oder entzündliche Knochenprozesse von der Myelom bedingten Osteoporose abzugrenzen (3, 9, 18, 44, 81). Nach Ansicht von SNAPPER und KAHN (81) macht der Nachweis von Osteolysen in anderen Skelettbereichen die Diagnose einer senilen oder Postmenopausenosteoporose mehr als unwahrscheinlich, und diese sollte nur nach histologischer Sicherung gestellt werden.

Als häufigste Lokalisation von Osteolysen nennen ohne Zahlenangaben WALDENSTRÖM (88), SNAPPER und KAHN (81) sowie HENZE (34) die Wirbelsäule, die auch bei unseren röntgenologisch untersuchten Patienten mit 30,1% der Fälle am meisten befallen war. Bei einem längeren Beobachtungszeitraum geben MOERLER (55) und RINGE und MERTELSMANN (67) eine Häufigkeit von 54 bzw. 40% an. Nach Untersuchungen anderer Autoren steht der Befall des Schädels (32, 61, 76) bzw. der Rippen und des Beckens (55) an erster Stelle. In unserem Krankengut hatten 25,1% der Patienten Osteolysen des Schädels, im Bereich des Beckens traten sie in 13,7%, an den Rippen in 11,5% der Fälle auf. An den Röhrenknochen - abgesehen vom proximalen Femur - finden sich solche Lochstanzdefekte

seltener als im Bereich der platten Knochen (26, 34, 67), was sich auch durch unsere Untersuchungen bestätigte. Für die Regionen distal des Ellbogens und des Knies wird eine Häufigkeit des Knochenbefalls von 1,0% (Fingerphalanx, Carpus) bis 9,7% (Radius) angegeben (28, 33). Die von uns errechneten Prozentzahlen liegen bei 0,5% für Unterarm und Unterschenkel bzw. 1,1% für Hand und Fuß. Der Nachweis von Osteolysen distal von Ellbogen und Knie deutet nach eigenen und nach Untersuchungen von GOMPELS und Mitarb. (28) auf eine besonders ungünstige Verlaufsform. Über die seltene Form eines polyostotischen Plasmozytoms des peripheren Skeletts mit ausschließlicher Lokalisation im Gliedmaßenskelett mit Herdzunahme von den langen zu den kurzen Röhrenknochen wird von UEHLINGER (86) berichtet. HENZE (34) spricht nach einer Untersuchung an 47 Plasmozytom-Patienten von einem "Primärzentrum", das sich in der Wirbelsäule als einem Ort maximaler statischer Beanspruchung befindet, wo sich im Frühstadium die meisten osteolytischen Defekte finden. Gewissermaßen als "Sekundärzentren" können die übrigen Skelettabschnitte gesehen werden, in denen sich im Krankheitsverlauf weitere Knochenveränderungen finden. Auch nach unseren Untersuchungen sowie Angaben WALDENSRÖMS (88) zufolge ist die untere BWS und die obere LWS am häufigsten befallen. Bestünde eine Abhängigkeit von der Größe der Wirbelkörper und damit ihrem Gehalt an Knochenmark, so müßte die untere LWS wesentlich häufiger Veränderungen zeigen, was jedoch nicht der Fall ist.

Die für das Plasmozytom typischen, scharf begrenzten Osteolysen zeigen nur ausgesprochen selten eine Randsklerose und werden auch als Lochstanzdefekte bezeichnet (6, 18, 45). Dabei findet sich auch eine Verdünnung

und Durchbrechung der Knochenrinde (84). Eine periostale Reaktion oder Kallusbildung wird nicht beobachtet (32). Die Größe der osteolytischen Herde ist nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch von Ort zu Ort verschieden. Neben kleineren Herden von einigen Millimetern im Durchmesser kommen auch größere von mehreren Zentimetern im Durchmesser vor (18), wobei die größeren eher vereinzelt auftreten. Mottenfraß - ähnliche, kleinfleckige Osteolysen finden sich im Bereich des Schädels, der Rippen und des Beckens. Zahlreiche runde Spongiosalücken ohne Randsklerosen können den Beckenschaukeln oder dem Schädel ein "schrotschußbild-ähnliches" oder "sieb-ähnliches" Aussehen geben.

Ebenso wie die durch plasmazelluläre Knochenmarksinfiltration verursachten Osteolysen weist auch die osteolytische Metastase meist keine Randsklerose oder periostale Reaktion auf. Sie tritt unter anderem beim Mamma-, Schilddrüsen- und Nierenkarzinom auf sowie beim malignen Melanom. Im Bereich der Wirbelsäule treten Knochenmetastasen solider Tumoren häufiger in den Quer- und Dornfortsätzen auf (18, 53, 81), Osteolysen beim Plasmozytom sind dagegen oft in den Wirbelbögen nachweisbar (84). Als weitere wichtige Differentialdiagnosen gelten: Riesenzelltumor, Retothelsarkom, Ewing-Sarkom, Morbus Hodgkin, Hand- Schüller-Christian-Erkrankung, eosinophiles Granulom, entzündliche Erkrankungen des Knochens bzw. Knochenmarks, diffuse Skeletthämangiomatose mit osteolytischen Herden, Amyloidose, aneurysmatische Knochenzyste, Osteoklastom, myeloische und lymphatische Leukosen (10, 18, 28, 31, 35, 52, 81, 84, 88).

Bezüglich der Häufigkeit von Frakturen steht das Plasmozytom unter den sogenannten semimalignen Tumoren des Skeletts an erster Stelle. Einig sind sich alle Autoren hinsichtlich der häufigsten Lokalisationen pathologischer Frakturen, wobei die untere BWS und obere LWS an erster Stelle stehen (18, 77, 81, 88). Die prozentualen Angaben bewegen sich dabei zwischen 6,6% (HARTWICH und Mitarb. (32)) und 49,0% (HENZE (34), GOMPELS und Mitarb. (28)). In unserem Krankengut wiesen 17 Patienten (=9,3%) Frakturen im Bereich der BWS und LWS auf.

Wirbelspontanfrakturen sind nicht selten das erste Manifestationszeichen der Erkrankung und sind meist auf eine ausgeprägte Osteoporose zurückzuführen, die zu Dauerfrakturen, d.h. schleichendem Zusammensintern unter Kompression führt. Diese Art der Kompressionsfraktur fand HENZE (34) bei 42% der Patienten, bei 7% beobachtete er eine Spontanfraktur. Am zweithäufigsten treten Frakturen nach unseren Ergebnissen im Bereich der Rippen auf (3,8% der Patienten), was auch durch Untersuchungen von SNAPPER und KAHN (81) sowie HARTWICH und Mitarb. (32) bestätigt wird. Weitere Lokalisationen sind die Extremitäten, das Becken und die Clavicula (31, 76, 81, 88). Eine Spontanfraktur des Sternums trat nach unseren Beobachtungen im Frühstadium der Erkrankung bei keinem Patienten auf, GOMPELS und Mitarb. (28) fanden sie in 3 von 97 Fällen (3,1%). Nach Ansicht von WALDENSTRÖM (88) sowie SNAPPER und KAHN (81) ist jede nicht traumatisch verursachte Fraktur des Brustbeins hochverdächtig auf ein Plasmozytom und deutet auf einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung. Die häufig beobachtete gute Heilungstendenz der Spontanfrakturen führt KLEMM (40) auf einen erhöhten Serumkalziumspiegel zurück.

Differentialdiagnostisch kommen folgende Ursachen einer

pathologischen Fraktur in Frage (65): zystische oder pseudozystische osteolytische Prozesse, eosinophiles Granulom, fibröse Dysplasie, Syringomyelie, Tabes dorsalis, Osteogenesis imperfecta, Diabetes mellitus, Ermüdungsfrakturen, Ostitis deformans (Paget), unter den benignen Skelettumoren Chondrome, Osteochondrome, Fibrome und Hämangiome, unter den sogenannten semimaligen Tumoren Chondromyxoidfibrome und Riesenzelltumore sowie als häufigste Frakturursache Karzinommetastasen.

Während sich die oben angeführten Knochenveränderungen häufig beim Multiplen Myelom finden, stellt die Osteosklerose eine ausgesprochene Seltenheit dar (6, 18, 19, 40, 43, 49, 53, 77).

ROUSSEAU und Mitarb. (70) fanden anhand von 51 aus der Literatur zusammengestellten Fällen in 37% eine diffuse Form der Osteosklerose, in 30% eine sogenannte fokale Form (mottenfraßähnlich) und in 20% Spikulae an der Knochenoberfläche. Bei weiteren 13% waren osteolytische Veränderungen mit einem osteosklerotischen Randsaum umgeben. Ein solches Bild kann auch nach Röntgenbestrahlung und zytostatischer Therapie auftreten (23, 53). Die Osteosklerose beim Plasmozytom wird auf die Ausscheidung von Paramyloid, auf weniger dicht liegende, langsam wachsende Tumorzellverbände oder unbekannte Stoffwechselprodukte zurückgeführt. In unserem Krankengut fanden sich bei 32 Patienten (17,5%) osteosklerotische Veränderungen, die in 27 Fällen mit Osteolysen vergesellschaftet waren. Zum Teil standen die betroffenen Patienten unter zytostatischer Therapie oder Strahlenbehandlung. Rein osteosklerotische Veränderungen beobachteten wir bei 2,7% der Fälle. Hauptlokalisationen osteosklerotischer Veränderungen sind das Becken sowie

die LWS und BWS (23, 43, 44). Differentialdiagnostisch sind folgende Erkrankungen auszuschließen: Sklerotische Knochenmetastasen (Mamma-, Prostata-, seltener Bronchus- oder Schilddrüsenkarzinom), Osteopoikilie, Melorheostose, Leukose, Osteom, Osteomyelofibrose, Marmorknochenkrankheit Albers-Schönberg, hämolytische Anämie, toxisch bedingte Veränderungen durch Fluor, Blei, Arsen oder Phosphor (23, 44, 53, 81, 88). Über das simultane Vorkommen eines Morbus Paget und Plasmozytom wird in der Literatur häufiger berichtet (45, 52, 69, 88, 93). Auch von uns wurde die Koinzidenz dieser beiden Erkrankungen in einem Fall beobachtet (41).

Neben den beschriebenen röntgenologischen Befunden fanden sich in unserem Krankengut bei 141 Patienten (77,8%) degenerative Veränderungen, in der Mehrzahl als Spondylitis deformans oder Osteochondrose der Wirbelsäule. Arthritische Veränderungen fielen bei 34 Patienten (18,6%) auf, wobei jedoch lediglich in 3 Fällen eine chronische Polyarthrititis auch serologisch gesichert werden konnte.

4.4. CHARAKTERISTISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GESCHLECHT

Das Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters (1, 16, 18, 44, 63, 81, 88). Von den von uns radiologisch untersuchten Patienten waren 82,2% älter als 50 Jahre bzw. nur 4,1% jünger als 40 Jahre. Das Haupterkrankungsalter lag zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Über das gehäufte Vorkommen in der 7. Lebensdekade wird auch von DOMINOK und Mitarb. (13), KYLE (45) sowie SHULMAN und Mitarb. (80) berichtet. Hinsichtlich der Häufigkeit von Knochenveränderungen in den einzelnen Altersklassen finden sich in der Literatur keine Angaben aus Untersuchungen eines größeren Kollektivs. WALDENSTRÖM (89) beschreibt bei jüngeren Patienten atypische Verlaufsformen des Myeloms, die mit osteolytischen und osteosklerotischen Veränderungen einhergehen. Auch beim IgD-Plasmozytom, das bevorzugt im früheren Lebensalter auftritt (18, 62, 88) werden osteolytische Veränderungen öfter als bei anderen Myelomformen gefunden (22, 36). Das von uns beobachtete häufigere Auftreten von Osteolysen bei Patienten unter 65 Jahre im Vergleich zu älteren Patienten könnte auf eine größere Aggressivität hinsichtlich des Knochenbefalls deuten, ohne daß sich jedoch daraus ein Rückschluß auf die Überlebenszeit ziehen läßt (27). Während sich in unserem Krankengut erwartungsgemäß eine Zunahme osteoporotischer Veränderungen mit steigendem Lebensalter ergab, bestand hinsichtlich der Häufigkeit von pathologischen Frakturen bei den unter und über 65jährigen kein wesentlicher Unterschied. Die Lokalisationsverteilung osteoporotischer und osteolytischer Veränderungen in diesen beiden Altersgruppen entsprach der beim Gesamtkollektiv. Bei den älteren Patienten fanden sich häufiger Frakturen im Bereich der Wirbelsäule, bei den jüngeren im Bereich von Becken, Rippen und Schädel.

Das männliche Geschlecht war mit 60,1% im Gesamtkollektiv bevorzugt befallen. Von einem Überwiegen der männlichen Patienten sprechen ALEXANIAN und Mitarb. (1), v. KOPPENFELS (44), HARTWICH und Mitarb. (32), KYLE (45)

sowie SNAPPER und KAHN (81). Dagegen fanden WALDENSTRÖM (88), DOMINOK und Mitarb. (13) und SHULMAN und Mitarb. (80) mehr Frauen als Männer. Charakteristische Knochenveränderungen finden sich bei beiden Geschlechtern nach unseren Untersuchungen in nahezu gleichem Prozentsatz. Hinsichtlich der Lokalisation osteoporotischer und osteolytischer Veränderungen bestand zwischen Frauen und Männern kein wesentlicher Unterschied, abgesehen von einem etwas häufigeren Befall des peripheren Skeletts beim weiblichen Geschlecht. Spontanfrakturen fanden sich bei Männern in abnehmender Häufigkeit an der BWS, den Rippen und der LWS, bei Frauen an der LWS, der BWS und am Becken.

4.5. CHARAKTERISTISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN BEI DEN EINZELNEN KLASSEN DER SCHWEREN UND DEN VERSCHIEDENEN TYPEN DER LEICHTEN KETTEN DER MONOKLONALEN IMMUNGLOBULINE

Die Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Paraproteinämie-Klassen entspricht der Rangordnung der Konzentrationsgröße ihrer korrespondierenden Immunglobuline im Normalserum: IgG>IgA>IgD>IgE (18, 19, 81, 88). Von unseren Patienten hatten 63,4% eine IgG-, 23,5% eine IgA-, 0,3% eine IgD- und 3,3% eine Doppelparaproteinämie. Bei 9,3% fand sich ein Bence Jones-Plasmozytom. Diese Angaben stimmen gut mit den Zahlen in der Literatur überein (Übersicht bei (41)). Charakteristische Knochenveränderungen fanden sich in unserem Krankengut bei IgA-Plasmozytomen wesentlich häufiger als bei IgG-

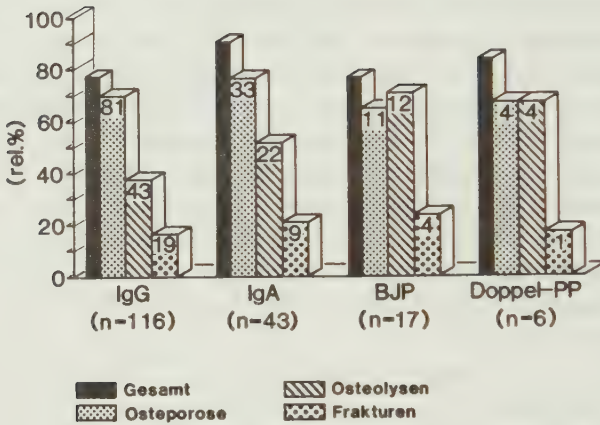


Abb. 14: Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen bei Patienten mit Plasmozytom

Plasmazytomen (90,7% gegenüber 76,7%, Einzelheiten siehe Abb. 14). Ähnliche Beobachtungen machten auch PRUZANSKI (62) sowie GOMPELS und Mitarb. (28). DURIE und SALMON (14) konnten den Osteoklasten aktivierenden Faktor bei IgA-Paraproteinämien in höherer Konzentration nachweisen, was das häufigere Vorkommen von Knochenveränderungen in dieser Paraproteinämieklasse mit erklären könnte. Ähnliche Mechanismen spielen möglicherweise auch eine Rolle beim IgD-Plasmazytom bei dem häufiger

und früher Osteolysen oder Spontanfrakturen beobachtet werden (18, 22, 34, 36, 62). WALDENSTRÖM (88) konnte jedoch keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich Knochenveränderungen zwischen IgD-Plasmozytom und anderen Myelomformen finden. Bei unserem Patienten mit IgD-Paraproteinämie fanden sich neben einer diffusen, mäßigen Osteoporose multiple Osteolysen im Bereich des Humerus und Schädels. Auch bei Patienten mit Bence Jones-Plasmozytom werden von den meisten Autoren häufig gravierende Knochenveränderungen beobachtet (44,61). Darüberhinaus ist bei diesen Patienten die Lebenserwartung kürzer, was auf die meist spätere Diagnosestellung zurückzuführen sein dürfte (20, 27, 81). Das Auftreten von Bence Jones-Eiweißkörpern im Urin signalisiert nach Untersuchungen von JOHANNSSON (37) und v. KOPPENFELS (44) einen multiplen Knochenbefall und hat eine gewisse Bedeutung für die Prognosestellung bei Erkrankungsbeginn. PRUZANSKI (62) beobachtete bei 80,0% von 106 Fällen mit Bence Jones-Plasmozytom Osteolysen, in unserem Krankengut traten sie in 71% der Fälle auf. Bei allen Patienten war dabei die Wirbelsäule befallen, Schädel und Becken bei knapp 60% der Fälle. Ebenso wie osteolytische Veränderungen waren auch Spontanfrakturen und eine ausgeprägte Osteoporose bei Patienten mit Bence Jones-Plasmozytom häufiger als bei den übrigen Paraproteinämie-Klassen. Die Hauptlokalisation von Spontanfrakturen war hier die Wirbelsäule, während bei IgA-Paraproteinämien vor allem die Rippen betroffen waren.

Das IgE-Plasmozytom stellt eine extreme Seltenheit dar und wurde nur in Einzelfällen beschrieben (15, 18, 42). Nach den bisherigen Untersuchungen scheinen osteolytische Herde seltener (18, 81), osteosklerotische Veränderungen häufiger zu sein (23, 68) als bei den übrigen

Plasmozytomen. ENDO und Mitarb. (15) beschrieben 1981 einen Fall von IgE-Plasmozytom mit osteoporotischen Veränderungen und Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper ohne Osteosklerose.

Von 143 identifizierten leichten Ketten unseres Gesamtkollektivs gehörten 61,5% dem Kappa-Typ und 38,5% dem Lambda-Typ an, was einem Kappa/Lambda-Verhältnis von 1,60:1 entspricht. OBERDORFER und Mitarb. (60) errechneten bei 678 Fällen einen Anteil des Kappa-Leichtkettentyps von 57,4%, KYLE (45) bezifferte diesen Anteil bei 478 untersuchten Seren auf 67%. Eine ausgeprägte Osteoporose sowie osteolytische Veränderungen fanden sich nach unseren Untersuchungen beim Kappa-Typ etwas häufiger (48,2% gegenüber 39,2% beim Lambda-Typ). PRUZANSKI (62) fand bei 59 Patienten mit dem Kappa-Leichtkettentyp in 78%, bei 47 Patienten mit dem Lambda-Typ in 83% Osteolysen. Frakturen traten nach unseren Beobachtungen beim Kappa-Typ in 21,3%, beim Lambda-Typ in 17,5% der Fälle auf.

Hinsichtlich der Lokalisation osteoporotischer Veränderungen und Frakturen bestand bei beiden Leichtkettentypen kein Unterschied im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Osteolysen dagegen traten beim Kappa-Typ häufiger im Bereich der Wirbelsäule und des peripheren Skeletts auf, beim Lambda-Typ mehr im Bereich des Schädels. Eine deutliche Bevorzugung eines Leichtkettentyps hinsichtlich Ausprägung und Häufigkeit typischer Knochenveränderungen kann nach unseren Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

4.6. PROTEINANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Einheitlichkeit der monoklonalen Immunglobuline äußert sich durch das Auftreten eines M-Gradienten in der Serum- und/oder Urinelektrophorese. Nach Untersuchungen von FATEH-MOGHADAM (19) lagen die Konzentrationen am häufigsten zwischen 2 und 4 g/100 ml. Von 154 radiologisch untersuchten Patienten lag bei 35,1% die Konzentration ebenfalls in diesem Bereich, unter 2 g/100 ml bei 50,0%. Osteoporotische Veränderungen zeigten keinerlei Abhängigkeit von der Konzentration des M-Gradienten. Patienten mit multiplen Osteolysen und Frakturen hatten überwiegend eine M-Gradienten-Konzentration zwischen 2 und 4 g/100 ml. Höhere Konzentrationen traten bei ihnen jedoch ähnlich häufig auf wie bei Patienten ohne Röntgenveränderungen. Es zeigte sich folglich überraschenderweise keine Beziehung zwischen röntgenologischen Veränderungen und der Höhe des M-Gradienten. SNAPPER und KAHN (81), WALDENSTRÖM (88) und GERBER (27) kamen aufgrund ihrer Ergebnisse zu der Erkenntnis, daß die Höhe des M-Gradienten keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenszeit der Patienten hat.

Als häufig zu beobachtende und charakteristische Eiweißveränderung bei Paraproteinämien der Klassen G, A, M und seltener D gilt die Hyperproteinämie (8, 18, 19, 32, 34, 63, 80), die von uns bei insgesamt 37,2% der Fälle nachgewiesen wurde. Dabei hatten Patienten mit ausgeprägten Knochenveränderungen häufiger eine Gesamteiweißkonzentration von über 8 g/100 ml als Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund. Bei ausgeprägter Osteoporose trat eine Hyperproteinämie in 51,1%, bei osteolytischen Veränderungen in 50,0% und bei Frakturen

in 57,6% der Fälle auf. Eine Hyperproteinämie unter 6 g/100 ml bestand bei 10% der Patienten, unabhängig von nachgewiesenen Röntgenveränderungen.

Einen weiteren Leitbefund beim Plasmozytom stellt eine stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit dar (18, 61, 71, 81, 88). Deutlich erhöhte Erststundenwerte über 90 mm traten bei 49 unserer 157 Patienten auf (31,2% der Fälle). Während wir bei Patienten mit typischen Knochenveränderungen eine stark beschleunigte BSG ebenso häufig sahen wie bei Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund (30%), stellte v. KOPPENFELS (44) in allen 4 Fällen mit einem BSG-Einstundenwert über 100 mm einen multiplen Knochenbefall fest.

4.7. BIOCHEMISCHE BEFUNDE

Die Hyperkalzämie stellt nach Ansicht mehrerer Autoren einen der wichtigsten biochemischen Befunde beim Plasmozytom dar (Übersicht bei TRINKL (85)), während über eine Verminderung des Serumkalziums wesentlich seltener berichtet wird (18, 34, 41). 12% unserer Patienten hatten eine Hyper- (über 5,5 mval/l), 20% ein Hypokalzämie (unter 4,5 mval/l). Patienten ohne röntgenologische Veränderungen hatten in 82% normale Kalziumwerte, während sowohl Hypo- als auch Hyperkalzämien besonders häufig in Kombination mit Skelettveränderungen auftraten, ohne daß jedoch eine Bevorzugung erhöhter Kalziumkonzentrationen zu beobachten war (Einzelheiten siehe Abb. 15).

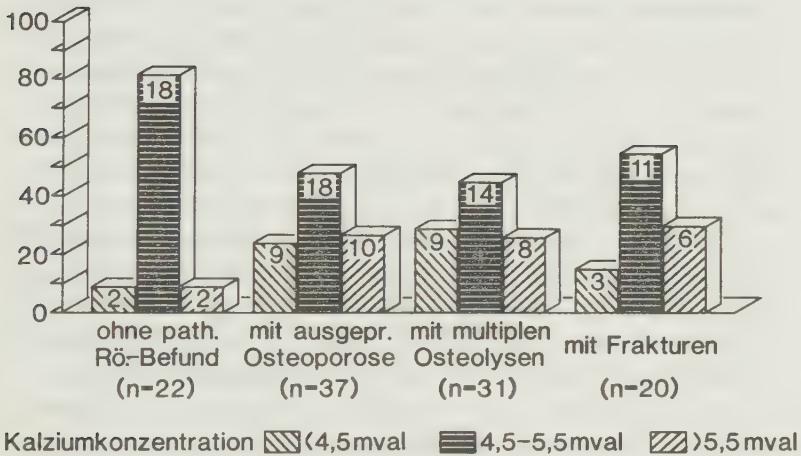


Abb. 15: Kalziumkonzentration im Serum und Röntgenbefund bei 110 Patienten mit Plasmozytom

Die Genese bzw. Pathogenese der bei Myelompatienten häufig zu beobachtenden Störung des Kalziumhaushaltes wird auf verschiedene Faktoren zurückgeführt, wobei jedoch die genaue Ursache noch nicht bekannt ist. Nach Meinung von SNAPPER und KAHN (81) ist die erhöhte Serumkalziumkonzentration Folge einer Verteilungsstörung zwischen Knochen- und Plasmapool, welche nach Untersuchungen von MYERS (59) auf einer erhöhten Membranpermeabilität für Kalzium im Knochen beruht. Außerdem könnten noch die direkte Knochenresorption, eine Verdrängung von Osteoblasten und eine veränderte Reabsorption des

Kalziumions im distalen Tubulus eine Rolle spielen. In jüngster Zeit wird dem schon erwähnten Osteoklasten aktivierenden Faktor besondere Aufmerksamkeit geschenkt (5, 14, 74), der zu einer Vermehrung und Aktivitätssteigerung der Osteoklasten führt. Die erhöhte Bindungsfähigkeit von Paraproteinen für Kalziumionen spielt demgegenüber eine untergeordnete Rolle. Von DI GUGLIELMO (30) wurde der Versuch unternommen, eine Beziehung zwischen einem erhöhten Kalziumwert, dem Grad der Knochendestruktionen und der Hyperproteinämie bzw. Paraproteinämie herzustellen. Bei rund 20% der Myelompatienten fand der Autor eine Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, die in Beziehung standen zum Ausmaß der Knochendestruktionen, nicht jedoch zum Grad der Hyperproteinämie oder Typ des Paraproteins. Die meist normalen Werte des anorganischen Phosphats und die auch von uns beobachteten Normo- oder Hypokalzämien bei Patienten mit ausgedehnten Osteolysen und Frakturen sprechen aber dafür, daß Knochendestruktionen allein nicht für die Entstehung der Hyperkalzämie bei Myelompatienten verantwortlich gemacht werden können (78, 85).

Der Phosphatspiegel im Serum lag bei 43 von 46 Patienten (93,5%) im Referenzbereich zwischen 1 und 3 mval/l. Zwar zeigten Patienten mit charakteristischen Knochenveränderungen häufiger eine Hyperphosphatämie, doch aufgrund der geringen Fallzahl sind daraus keine Rückschlüsse zu ziehen. Die Untersuchungen anderer Autoren (18, 26, 81, 88) zeigten ebenfalls zu Beginn der Erkrankung normale oder nur leicht erhöhte Phosphatkonzentrationen im Serum, wobei jedoch in Fällen mit Nierenerkrankungen auch deutlich erhöhte Werte gemessen werden konnten (SNAPPER und KAHN (81), MARKOVITS (52)).

Die alkalische Phosphatase liegt bei Plasmozytom-Patienten meist im Normbereich (52,81). KYLE (45) stellte bei einem Viertel seiner 336 Patienten einen erhöhten Wert fest, QUEISSER und Mitarb. (63) bei 5 von 39 Patienten (12,8%), HENZE bei 12 von 38 Patienten (31,6%) und SNAPPER bei 17% seiner Patienten (zitiert nach (88)). Die alkalische Phosphatase war dabei meist nur leicht erhöht, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß eine vorhandene, geringe Osteoblastentätigkeit nicht für einen deutlichen Enzymanstieg ausreicht. Bei aktiver Frakturheilung, Amyloidose, gleichzeitig bestehendem Morbus Paget und nach Einnahme hepatotoxischer Substanzen können jedoch stark erhöhte Konzentrationen der alkalischen Phosphatase gemessen werden (18, 45, 88).

4.8. DAS KLINISCHE BILD

Das klinische Bild des Plasmozytoms ist sehr mannigfaltig. Der Beginn der Erkrankung ist häufig symptomlos, oder es finden sich uncharakteristische Beschwerden, die als unspezifische Zeichen eines konsumierenden Leidens aufzufassen sind. Die Hälfte unserer Patienten mit typischen Röntgenveränderungen klagte über eine allgemeine Leistungsminderung, Schwäche und Müdigkeit, während diese Symptome bei Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund nur in einem Drittel der Fälle bestanden. Auch eine Gewichtsabnahme trat in Verbindung mit deutlichen Skelettveränderungen häufiger auf (23% gegenüber 11%), während Appetitlosigkeit öfter von Patienten ohne pathologischen Röntgenbefund angegeben wurde (34% ge-

genüber 26%). HENZE (34) stellte bei 37% seiner 53 Patienten einen reduzierten Allgemeinzustand fest, 60% klagten über Müdigkeit und 21% über Gewichtsabnahme. RINGE und MERTELSMANN (67) beobachteten einen Gewichtsverlust bei 8 von 10 Patienten, SHULMAN und Mitarb. (80) bei 13% von 52 Fällen.

Als erstes spezifisches Zeichen finden sich häufig Knochenschmerzen. Die klassische Kahler'sche-Trias (38) mit Schmerzen und abnormer Knochenbrüchigkeit, Kachexie und Proteinurie ist Zeichen des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung. Im Frühstadium klagte knapp die Hälfte unserer 183 Patienten über Knochenschmerzen (46,3%). In der Literatur werden folgende Häufigkeitsangaben gemacht: LEONARD und Mitarb. (48) 50,0%, DEDING und Mitarb. (12) 53,3%, HARTWICH und Mitarb. (32) 64%, SHULMAN und Mitarb. (80) 65%, KYLE (45) 68%, HENZE (34) 72%, RINGE und MERTELSMANN (67) 80%. Die Beschwerden sind anfänglich von rheumatischem Charakter und wechselnder Intensität (2, 75, 81). Sie werden bei körperlicher Belastung, Husten und Niesen verstärkt und treten nachts - im Gegensatz zu Schmerzen bei Knochenmetastasen - seltener auf (45). Typisch ist eine Klopf- und Druckempfindlichkeit der befallenen Stellen, gelegentlich finden sich Symptome eines lumbalen Bandscheibenvorfalles (91). Akut einsetzende und gut lokalisierbare Schmerzen sind häufig Folge von Spontanfrakturen, die bereits bei einem leichten Trauma auftreten können. Größenminderung durch Wirbelkörperfrakturen oder Kyphosebildung wurde ebenfalls beschrieben (45). Anhaltende Knochenschmerzen werden von SNAPPER und KAHN (81) als Zeichen einer Progredienz der Erkrankung gedeutet. Bei 90,6% unserer Patienten, die über Knochenschmerzen klagten, wurden gleichzeitig charakteristische Knochen-

veränderungen nachgewiesen. DEDING und Mitarb. (12) wiesen einen solchen Zusammenhang bei 85% ihrer Patienten nach, LEONARD und Mitarb. (48) sogar bei 100%, wobei sie jedoch keine Beziehung zwischen den Knochenschmerzen und dem Serumkalziumspiegel, der Konzentration der alkalischen Phosphatase oder der Paraproteinämie-Klasse fanden. Ebenso wie HARTWICH und Mitarb. (32) stellten auch wir bei jeweils der Hälfte der Patienten lokalisierte bzw. rheumatische Knochenschmerzen fest.

Übereinstimmung herrscht in der ausgewerteten Literatur darüber, daß Knochenschmerzen am häufigsten im Bereich der LWS, des Kreuzbeins und des knöchernen Thorax auftreten, seltener im Bereich des Schultergürtels und der langen Röhrenknochen (3, 12, 18, 26, 45, 50, 61). Trotz häufig nachweisbarer Osteolysen im Schädelbereich wird über Kopfschmerzen kaum geklagt (18, 81).

Neurologische Erscheinungen können das klinische Bild beherrschen, vor allem wenn es infolge von Wirbeleinbrüchen zu mehr oder minder ausgeprägten Querschnittsläsionen kommt (26, 43, 67, 81, 92). HENZE (34) fand bei 9% der Patienten ein partielles, bei 4% ein totales Querschnittssyndrom mit völliger motorischer und sensibler Lähmung in den unterhalb der Schädigung gelegenen Versorgungsgebieten. HARTWICH und Mitarb. (32) beschrieben bei 6,6% eine Querschnittssymptomatik. GOMPELS und Mitarb. (28) stellten bei 48 ihrer 97 Patienten (47,5%) eine Kompressionsfraktur eines Wirbelkörpers fest. Davon hatten 4 (4,1%) einen partiellen, 3 (3,1%) einen totalen Querschnitt. V. KOPPENFELS (44) fand Wirbelfrakturen bei 9 von 40 Patienten, 5 davon hatten mehr oder weniger ausgeprägte Querschnittsläsionen. Nach unseren Untersuchungen bestand im Anfangsstadium der Er-

krankung bei 4 Patienten eine Paraplegie, in 20 Fällen konnten Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern nachgewiesen werden, was einem Querschnittssyndrom auf 5 Wirbelfrakturen entspricht (GOMPELS 1:6,8 , v. KOPPENFELS 1:1,8).

Insgesamt fanden wir in 17,8% der Fälle Symptome von seiten des zentralen und peripheren Nervensystems, wobei es sich neben den Kompressionserscheinungen vorwiegend um Polyneuropathien und Polyneuritiden handelte. Dabei waren in 36 von 38 Fällen (94,7%) gleichzeitig charakteristische Knochenveränderungen nachweisbar. Paresen und Paraesthesien wurden in unserem Krankengut in 7,9%, von HENZE (34) in 30% und von HARTWICH und Mitarb. (32) in 8,2% der Fälle (5 von 61 Patienten) beobachtet. Neurologische Ausfallserscheinungen beschrieben die Autoren bei insgesamt 11 von 61 Patienten (18,0%).

Eine Polyneuropathie soll besonders bei der osteosklerotischen Form des Multiplen Myeloms auftreten (18, 23, 57, 81, 88) und jüngere Patienten bevorzugt betreffen (89). Im Krankengut von ROUSSEAU und Mitarb. (70) fand sie sich in 40% der Fälle gegenüber 3% bei der osteolytischen Form des Plasmozytoms. Die Ursache für das gemeinsame Vorkommen von Osteosklerose und Polyneuropathie ist letztlich noch ungeklärt (53, 88, 89). In erster Linie wird bei allen Formen der Polyneuropathie eine Autoimmunogenese diskutiert (FATEH-MOGHADAM und Mitarb. (21)), wofür nachgewiesene monoklonale Immunglobuline in den Nervenscheiden, tierexperimentelle Untersuchungen und die Koinzidenz von monoklonaler Gammapathie und Autoimmunerkrankungen sprechen.

Neben den oben aufgeführten Krankheitsbildern sind als weitere neurologische Erscheinungen zu nennen: Sehstörungen, zerebrale Krampfanfälle, die Progressive Multi-

fokale Leukoencephalopathie und die von uns in jeweils 2 Fällen beobachteten Symptome eines Herpes zoster und eines Karpaltunnelsyndroms. STARK und HENSON (83) beschrieben bei einem Patienten mit Plasmozytom eine linksseitige fronto-parietale Knochenaufreibung, die zu Kompressionserscheinungen des Gehirns mit rechtsseitiger Hemiparese und Dysplasie führte.

4.9. THERAPIEFORMEN UND RÖNTGENVERÄNDERUNGEN

Bei der Behandlung des Plasmozytoms sind 4 Maßnahmen zu unterscheiden, die häufig gemeinsam angewendet werden:

1. Die zytostatische Behandlung (meist mit alkylierenden Substanzen) mit oder ohne Kombination mit Kortikosteroiden oder anabolen Hormonen.
2. Strahlentherapie.
3. Chirurgische Maßnahmen.
4. Allgemeinmaßnahmen und symptomatische Therapie.

Nach FATEH-MOGHADAM (20) besteht für alle Patienten mit gesicherten monoklonalen Gammopathien bzw. Bence Jones-Proteinurie eine Indikation zur zytostatischen Therapie, wenn sie mindestens einen der folgenden Befunde zusätzlich aufweisen:

1. Eindeutige Osteolysen und/oder ausgeprägte "Osteoporose" und/oder Spontanfrakturen.
2. Hohe Konzentration des monoklonalen Immunglobulins und gleichzeitig bestehende Verminderung der polyklonalen Immunglobuline.
3. Mindestens 25%ige Zunahme des monoklonalen Immunglobulins bzw. der Bence Jones-Proteinurie gegenüber

vorher gemessenen Werten oder Neuauftreten einer Bence Jones-Proteinausscheidung.

4. Hämoglobin unter 10 g/100 ml, falls keine andere Erklärung dafür vorhanden ist.
5. Ausgeprägte Knochenmarksinfiltration.
6. Auftreten von extramedullären Herden.
7. Ausgeprägtes Hyperviskositäts-Syndrom.
8. Plasmozytombedingte Hyperkalzämie oder Niereninsuffizienz.

Da das Plasmozytom auch ein strahlenempfindlicher Tumor ist, ergeben sich besondere Indikationen für eine Therapie mit ionisierenden Strahlen, die den Charakter einer ausschließlich palliativen Behandlung übersteigen können (90). Die Indikationen für eine Strahlenbehandlung beim Multiplen Myelom sind (20, 90):

- Große Destruktionen mit konsekutiver Frakturgefährdung im Bereich der tragenden Skelettanteile. In 80% ist dabei eine Stabilisierung zu erreichen.
- Nachbestrahlung chirurgisch versorgter pathologischer Frakturen, insbesondere bei Wirbelkompressionsfrakturen mit neurologischen Ausfällen.
- Lokale Plasmazelltumoren.
- Rasche Beseitigung von Skelettschmerzen (in 75-80% der Fälle ist eine Schmerzlinderung bzw. Schmerzfreiheit zu erreichen).

Ein chirurgischer Eingriff kommt nach Ansicht von SCHULZ und LÖER (79) unabhängig von den lokalen Gegebenheiten nur dann in Betracht, wenn die Lebenserwartung des Patienten 2-3 Monate überschreitet und seine Situation durch die Operation dauerhaft gebessert werden kann. Als Indikationen für rein chirurgische Maßnahmen nennt FATEH-MOGHADAM (20):

1. Die Entfernung extramedullär wachsender Tumoren.
2. Intrathekal wachsende Tumoren.
3. Prophylaktische Nagelung und operative Fixierung frakturgefährdeter Knochenanteile.

Die am häufigsten angewandten Operationsverfahren sind die Verbundosteosynthese und der Gelenkersatz durch spezielle Prothesentypen bei Befall gelenknaher Skelettabschnitte (26, 79, 87).

Zur symptomatischen Therapie und den Allgemeinmaßnahmen gehören unter anderem die Aufklärung des Patienten, die Frakturprophylaxe durch Stützkorsett, Massagen, vorsichtige aktive Bewegungsübungen, die Gabe anaboler Hormone und Analgetika, die Verordnung von Gamma-Globulinen bei manifestem Antikörpermangelsyndrom sowie die Plasmapherese bei der Behandlung des Hyperviskositäts-syndroms bzw. der Kryoglobulinämie.

Als Erfolgskriterien einer Behandlung gelten (11, 17, 20, 46, 79):

- Mindestens 50%ige Verminderung der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins, der Bence Jones-Protein-ausscheidung und der Plasmazellen im Knochenmark.
- Hb-Anstieg um mindestens 2 g/100 ml bei zuvor bestehender Anämie (unter 11 g/100 ml).
- Normalisierung einer bestehenden Hyperkalzämie.
- Zunahme der polyklonalen "normalen" Immunglobuline.
- Deutliche Verkleinerung der palpablen Tumoren oder der radiologisch nachweisbaren Osteolysen ohne gleichzeitiges Auftreten neuer Herde.

In unserem Krankengut war bei 111 zytostatisch behandelten Patienten in keinem Fall eine Rückbildung von

Knochenveränderungen zu beobachten (27). In 20 von 41 Fällen mit Osteolysen kam es trotz der Therapie zu einem weiteren Fortschreiten der Knochenherde, in 21 Fällen blieben die Osteolysen unverändert bestehen. Auch nach Angaben von WILMANN (92) läßt sich eine Rückbildung von Osteolysen relativ selten nachweisen. Eine weitere Zunahme der Osteolysen kann sogar im Widerspruch stehen zu der Besserung der Knochenschmerzen und Zunahme der Beweglichkeit. Demgegenüber beobachtete BERGSAGEL (4) bei 30% der Patienten, die auf eine Chemotherapie ansprachen, eine Rekalzifizierung osteolytischer Herde des Schädels, fordert andererseits als röntgenologisches Erfolgskriterium der Behandlung lediglich keine Zunahme der osteolytischen Herde am Schädel unter zytostatischer Therapie. Eine Resklerosierung unter Chemotherapie beobachteten SCHULZ und LÖER (79) bei 16% ihrer Patienten, von MESZAROS (53) werden Rekalzifizierungen und beschleunigte Frakturheilungen ohne Zahlenangaben beschrieben.

Eine deutliche Besserung der Knochenschmerzen, die 70% unserer Patienten angaben, wurde auch von anderen Autoren beobachtet (20, 53, 81, 92).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden die Befunde von 705 Patienten mit gesichertem Plasmozytom ausgewertet. Von 183 Patienten lagen Angaben über eingehende radiologische Untersuchungen vor, die innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung durchgeführt wurden.

Als typische Röntgenveränderungen beim Plasmozytom wurden eine diffuse Osteoporose, eindeutige Osteolysen und Spontanfrakturen angesehen. Solche charakteristischen Skelettbefunde wiesen 148 Patienten (80,9%) auf, wobei in 14,8% der Fälle alle drei beschriebenen Knochenveränderungen nebeneinander auftraten.

Außerdem wurden in 81,6% der Fälle degenerative Knochenveränderungen, in 2,7% der Fälle rein osteosklerotische Veränderungen und in 18,6% arthritische Veränderungen gefunden.

Über Knochenschmerzen klagten 46,4% unserer radiologisch untersuchten Patienten. 90,6% davon hatten gleichzeitig typische Knochenveränderungen.

Von 38 Patienten mit neurologischen Veränderungen hatten 94,7% gleichzeitig röntgenologische Knochenveränderungen.

Über Leistungsminderung klagten 50,7%, über Schwäche 48,6% und über Gewichtsabnahme 23,0% der Patienten mit Knochenveränderungen.

Von unseren 183 röntgenologisch untersuchten Patienten hatten 130 (71,0%) eine Osteoporose, 82 (44,8%) Osteolysen und 33 (18,0%) Spontanfrakturen.

Mit zunehmendem Alter zeigte sich insgesamt eine Zunahme der Häufigkeit von typischen Knochenveränderungen. So hatten von 89 Patienten unter 65 Jahre 70,8%, von 67

Patienten über 65 Jahre 86,6% eine Osteoporose. Dagegen fanden sich Osteolysen häufiger in der jüngeren Altersgruppe und zwar in 46,5% bei 99 Patienten unter 65 Jahre, im Vergleich zu 39,1% bei 69 Patienten über 65 Jahre. Bezüglich der Häufigkeit von Frakturen fanden sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

Männer und Frauen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Häufigkeit von Knochenveränderungen. Sowohl eine Osteoporose als auch Osteolysen und Spontanfrakturen kamen bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vor.

Zwischen den beiden Leichtkettentypen waren nur geringe Differenzen zu beobachten. Bezüglich der Häufigkeit einer Osteoporose unterschieden sie sich unwesentlich. Osteolysen kamen beim Leichtkettentyp Kappa in 48,2%, beim Lambda-Leichtkettentyp nur in 39,2% vor. Beim Leichtkettentyp Kappa fanden sich auch etwas häufiger Frakturen (21,3% gegenüber 17,5%).

Patienten mit monoklonalen IgA-Gammopathien wiesen häufiger röntgenologische Veränderungen auf als Patienten mit IgG- oder Bence Jones-Plasmozytom. Eine Osteoporose wurde bei IgA-Paraproteinämien in 76,7%, bei IgG-Paraproteinämien in 69,8% und bei Patienten mit Bence Jones-Plasmozytom in 64,7% der Fälle beobachtet. Hinsichtlich der Häufigkeit von Osteolysen standen die Bence Jones-Plasmozytome an erster Stelle mit 70,6% gegenüber 51,2% bei IgA- und 37,1% bei IgG-Paraproteinämien. Spontanfrakturen fanden sich etwa gleich häufig bei den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline.

Eine Abhängigkeit der Häufigkeit einer Osteoporose von der Höhe des M-Gradienten konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit starker Osteoporose zeigten aber

häufiger erhöhte Gesamteiweißkonzentrationen als Patienten ohne Osteoporose. Bei Patienten mit Osteolysen fanden sich, ebenso wie bei Patienten mit Spontanfrakturen, häufiger erhöhte Konzentrationen des M-Gradienten und eine Hyperproteinämie als in den Vergleichsgruppen.

Pathologische Veränderungen der Serumkalziumkonzentration fanden sich bei Patienten mit charakteristischen Knochenveränderungen häufiger als im Vergleichskollektiv. So hatten Patienten mit Osteoporose häufiger Hypo- und Hyperkalzämien (in 22,8 bzw. 10,9%) als Patienten ohne Osteoporose (9,1 bzw. 4,5%). Eine Hyperkalzämie fand sich auch häufiger bei Patienten mit Osteolysen (in 21,4%) und Spontanfrakturen (in 26,3%) als bei Patienten ohne die entsprechenden röntgenologischen Veränderungen.

Erhöhte Serumphosphatspiegel kamen häufiger bei Patienten mit typischen Knochenveränderungen vor als in der Vergleichsgruppe. So hatten 4 von 37 Patienten (10,8%) mit pathologischen Röntgenbefunden einen erhöhten Phosphatspiegel. Bei allen 9 Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund lag der Phosphatspiegel im Referenzbereich. In abnehmender Häufigkeit fand sich eine Osteoporose bei unseren 183 Patienten in je 59,6% in der LWS und BWS, in 51,4% in der HWS, 43,7% in den Beckenknochen, 31,1% am Schädel und in 27,9% an den Rippen. Nur selten wurde sie im peripheren Skelett beobachtet (in 3,3% an Hand oder Fuß und in je 2,7% an den Unterarm- und Unterschenkelknochen).

Bezüglich der Lokalisation der Osteoporose bestanden zwischen beiden Geschlechtern, den einzelnen Altersgruppen, den Leichtkettentypen und den einzelnen Klassen der monoklonalen Immunglobuline keine wesentlichen Unterschiede. Bei Patienten mit Bence Jones-Plasmozytom

fiel lediglich ein etwas häufigerer Befall des peripheren Skeletts und des Schädels auf.

Bevorzugte Lokalisationen von Osteolysen waren in unserem Krankengut die Wirbelsäule mit 30,1%, der Schädel mit 25,1%, die Beckenknochen mit 13,7%, Rippen und Femur mit je 11,5%.

Das periphere Skelett war bei Frauen häufiger befallen. Sie hatten in je 1,4% Osteolysen an den Unterarm- und Unterschenkelknochen und an Händen und Füßen, während bei den männlichen Patienten diese Lokalisationen frei waren. In den einzelnen Altersklassen fanden sich keine auffälligen Unterschiede. Osteolysen an den Extremitäten fanden sich vor allem bei IgG-Paraproteinämien (in 20,7%). Beim Leichtkettentyp Lambda waren der Schädel und die Wirbelsäule gleich häufig Lokalisation von Osteolysen (23,5%), während beim Kappa-Leichtkettentyp die Wirbelsäule in 42,4% und der Schädel in 25,9% der Fälle betroffen war.

Spontanfrakturen fanden sich bei unseren röntgenologisch untersuchten Patienten am häufigsten in der BWS mit 5,5%, gefolgt von den Rippen und der LWS mit je 3,8%, HWS und Clavicula mit je 1,6%, Humerus, Becken und Femur mit je 1,1%.

Bei Frauen war die LWS am häufigsten betroffen, bei Männern die BWS. Patienten unter 65 Jahre wiesen gegenüber den älteren öfter Frakturen der Rippen, des Beckens und des Schädels auf. Bei IgG-Plasmozytomen war die BWS am häufigsten betroffen, bei IgA-Paraproteinämien die Rippen. Beim Leichtkettentyp Lambda war die BWS die Hauptlokalisation, beim Kappa-Typ die LWS.

Unter Behandlung mit Alkylantien (Melphalan, Cyclophosphamid) kam es bei 31 Patienten mit Osteoporose in 67,7% zu einem Stillstand, in 32,3% konnte ein weiteres Fortschreiten der Osteoporose nicht verhindert werden.

Von 41 Patienten mit Osteolysen blieb der Röntgenbefund in 21 Fällen trotz Therapie unverändert, in 20 Fällen war eine deutliche Progredienz nachweisbar.

70% der zytostatisch behandelten Patienten gaben jedoch eine deutliche Besserung ihrer Knochenschmerzen an.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Alexanian, R., S. Balcerzak, J.D. Bonnet, E.A. Gehan, A. Hant, J.S. Hewlett, R.W. Monto
Prognostic Factors in Multiple Myeloma
Cancer 36, 1192 (1975)
2. Arq, M.
Knochentumoren: Diagnose, Klinik und Therapie
Therapiewoche 26, 6275 (1976)
3. Bach, G.L.
Knochenveränderungen bei Paraproteinämien
In: Knochenkrankungen, Hrsg.: H. Mathies, Werk-
Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing
(1973)
4. Bergsagel, D.E.
Plasma cell myeloma: Prognostic factors and criteria of response to therapy
Raven Press, New York (1975)
5. Besarab, A., J.F. Caro
Mechanisms of hypercalcemia in malignancy
Cancer 41, 2276 (1978)
6. Bessler, W.
Die Radiostrontiumsintigraphie beim Plasmozytom
Fortschr. Röntgenstr. 116, 64 (1972)

7. Bittlingmaier, K.
Paraproteinämien II. Teil
mta-journal 2, 266 (1980)
8. Brücher, H.
Das beginnende Plasmozytom
Blut 28, 136 (1974)
9. Brussatis, F.
Rückenschmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule
Münch. med. Wschr. 122, 751 (1980)
10. Burkhardt, R.
Knochenveränderungen bei Erkrankungen des hämato-
poetischen und retikulo-histiozytären Systems
In: Knochenkrankungen, Hrsg.: H. Mathies, Werk-
Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing
(1973)
11. Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task
Force
Cancer Institute, Proposed Guidelines for Protocol
Studies II. Plasma cell myeloma
Rep. 4, 145 (1973)
12. Deding, A., S. Ingeberg, P.S. Jørgensen
Whole body bone scintigraphy compared to conventio-
nal radiography in detecting bone lesions in mul-
tiple myeloma.
Dan. Med. Bull. 28, 207 (1981)

13. Dominok, G.W., J. Henker, G. Heidel, H.J. Herold
Kliniko-pathologische Vergleichsuntersuchungen
beim Plasmozytom
Zschr. inn. Med. 30, 498 (1975)
14. Durie, B.G.M., S.E. Salmon
Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal
gammopathies
In: Hoffbrand, A.V., Brain, M.C., Hirsh, J.
(Hrsg.): Recent Advances in Haematology No. 2, 243
Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone
(1977)
15. Endo, T., H. Okumura, K. Kikuchi, J. Munakata, M.
Otaka, T. Nomura, H. Asakawa
Immunglobulin E (IgE) multiple myeloma: a case re-
port and review of the literature
Am. J. Med. 70, 1127 (1981)
16. Fateh-Moghadam, A.
Proteinanalytische und immunologische Untersuchen-
gen bei Paraproteinämien
Habilitationsschrift, München (1971)
17. Fateh-Moghadam, A.
Therapie des Plasmozytoms
Münch. med. Wschr. 115, 861 (1973)
18. Fateh-Moghadam, A.
Paraproteinämische Hämoblastosen
In: Schwiegk, H. (Hrsg.): Handbuch der inneren Me-
dizin, II/5, Springer Verlag, Heidelberg (1974)

19. Fateh-Moghadam, A.
Zur Diagnostik paraproteinämischer Hämoblastosen
Fortschr. Med. 94, 821 (1976)
20. Fateh-Moghadam, A.
Die Therapie des Plasmozytoms
In: Krück, F., W. Kaufmann (Hrsg.): Therapiehand-
buch. Urban und Schwarzenberg, München (1983)
21. Fateh-Moghadam, A., U.A. Besinger, K.V. Toyka, H.
Kissel
Die Neuropathie bei monoklonalen Gammopathien
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 86, 1097 (1980)
22. Fateh-Moghadam, A., R. Lamerz
Immunglobulin D und IgD-Plasmozytom
Münch. med. Wschr. 116, 2055 (1974)
23. Felder, M., G. Keiser, W. Wirth
Zwei Fälle von multiplem Myelom mit Osteosklerose
Schweiz. med. Wschr. 109, 1713 (1979)
24. Fereberger, W., F. Rainer, G. Klein
Monoklonale Gammopathie bei chronischer Polyarthri-
tis
Z. Rheumatol. 36, 77 (1977)
25. Fleischhacker, H.
Paraproteinämien - Grundlegendes zur Diagnostik und
Therapie
Der informierte Arzt 4, 70 (1977)

26. Gassel, W.-D.
Das Plasmozytom
Intern. Welt 7, 233 (1978)
27. Gerber, J.
Ergebnisse der Plasmozytomtherapie unter besonderer
Berücksichtigung der prognostischen Wertigkeit
einiger wichtiger biochemischer Parameter
Inauguraldissertation, München (1978)
28. Gompels, B.M., M.L. Votaw, W. Martel
Correlation of radiological manifestations of mul-
tiple myeloma with immunoglobulin abnormalities and
prognosis
Radiology 104, 509 (1972)
29. Güthert H., W. Wöckel, W. Jänisch
Zur Häufigkeit des Plasmozytoms und seiner Ausbrei-
tung im Skelettsystem (Ergebnisse autoptischer Un-
tersuchungen)
Münch. Med. Wschr. 103, 1561 (1961)
30. Di Guglielmo, R.
I plasmocitomi
Rom, Abbruzzini Edit. (1955)
31. Gullotta, U., M. Reiser, S. Feuerbach, T. Biehl
Maligne Knochentumoren des Beckens und der Extre-
mitäten. Konventionelle Radiographie, Arteriogra-
phie und Computertomographie.
Radiologie 21, 28 (1981)

32. Hartwich, G., H. Blaimer, R. Petzoldt
Plasmozytom
Eine klinisch-statistische Übersicht
Med. Klin. 71, 895 (1976)
33. Heiser, S., J.J. Schwartzman
Variations in the roentgen appearance of the skeletal system in myeloma
Radiology 58, 178 (1952)
34. Henze, U.
Zusammenstellung und Auswertung der Paraproteinämischen Hämoblastosen der Medizinischen Universitätsklinik Marburg von 1964-1974
Inaugural-Dissertation, Marburg (1975)
35. Hermann, G., K. Suen
Radiologic notes. Case no. 397. Solitary plasmacytoma mimicking giant cell tumor of the bone.
Mt. Sinai J. Med. 45, 529 (1978)
36. Intorp, H.W., W. Mönninghoff, A. Heinze
Diagnostische Probleme beim IgD-Plasmozytom
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 81, 1593 (1975)
37. Johannsson, B.
Prognostic factors in myelomatosis
Brit. Med. J. 2, 327 (1971)
38. Kahler, D.
Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms (Beobachtungen von Albuminurie)
Prag. med. Wschr. 14, 33 und 45 (1889)

39. Kaufmann, W., C. Udewald, M. Brandtner, G. Hübner, J. Reiter
Solitäres Plasmozytom der Skapula und Klavikula
Fortschr. Med. 96, 427 (1978)
40. Klemm, D.
Die paraproteinämischen Hämoblastosen
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 26 N.F., 109 (1967)
41. Kriebhan, R.
Proteinanalytische, klinisch-hämatologische und klinisch-chemische Befunde beim Plasmozytom
Inaugural-Dissertation, München (1983)
42. Knedel M., A. Fateh-Moghadam. H. Edel, R. Bartl, D. Neumeier
Multiples Myelom mit monoklonaler IgE-Gammopathie
Dtsch. med. Wschr. 101, 496 (1976)
43. König, H.J., G. Hartwich, R. Roemeling
Klinische Verlaufsformen des Plasmozytoms
Med. Klin. 74, 719 (1979)
44. v. Koppenfels, R.
Klinische Erfahrungen mit dem Plasmozytom unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik und der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 142, 276 (1971)
45. Kyle, R.A.
Multiple Myeloma. Review of 869 Cases
Mayo Clin. Proc. 50, 29 (1975)

46. Kyle, R.A., R. Elveback
Management and prognosis of multiple myeloma
Mayo Clin. Proc. 51, 751 (1976)
47. Ladenson, J.H., J.M. McDonald, J. Agnanno, M. Goren
Multiple myeloma and hypercalcemia?
Clin. Chem. 25, 1821 (1979)
48. Leonard, R.C., J.P. Owen, S.J. Proctor, P.J. Hamilton
Multiple Myeloma: radiology or bone scanning?
Clin. Radiol. 32, 291 (1981)
49. Ludwig, H.
Multiples Myelom
Diagnose, Klinik und Therapie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1982)
50. Lüdin, H.
Die Plasmozytome
In: Handbuch der Hämatologie, Urban u. Schwarzenberg, München (1969)
51. Lukens, J.A., R.A. McLeod, F.H. Sim
Computed tomographic evaluation of primary osseous malignant neoplasms.
AJR 139, 45 (1982)
52. Markovits, E.
Lehrbuch und Atlas der Röntgendiagnostik
Medica Verlag, Stuttgart-Zürich (1956)

53. Meszaros, W.T.
The many facets of multiple myeloma
Seminars in Roentgenology 9, 219 (1974)
54. Miehlike, K., U. Brandt
Multiples Plasmozytom mit exklusiver Lokalisation
im Gliedmaßenskelett
Z. Rheumatol. 38, 199 (1979)
55. Moerler, M.
Über das sogenannte Alpha-2-Plasmozytom
Inaugural-Dissertation, München (1969)
56. Mohr, R., R. Gross
Das Plasmozytom
Neue Aspekte zur Stadieneinteilung und Behandlung
Dtsch. Ärzteblatt 46, 2721 (1980)
57. Morley, J.B., A.C. Schwieger
The relation between chronic polyneuropathy and
osteosclerotic myeloma
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 432 (1967)
58. Mundy, G.R.
Minireview - calcium and cancer
Life Sci. 23, 1735 (1978)
59. Myers, W.P.L.
Studies of serum calcium regulation
Adv. intern. Med. 11, 163 (1962)

60. Oberdorfer, A., K. Schnauffer, H.J. Lange, A. Neiss
Zur Verteilung von Paraproteinämien nach Geschlecht
und Alter der Patienten, Paraprotein-Klassen, -Sub-
klassen und -Leichtkettentypen
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 51 (1973)
61. Penny, R.
Myeloma
Med. J. Aust. 2, 50 (1974)
62. Pruzanski, W.
Clinical manifestations of multiple myeloma: rela-
tion to class and type of M component
CMA Journal 114, 896 (1976)
63. Queißer, W., C. Keßel, G. Kempmann, F. Willig
Differenzierung von Plasmozytom und essentieller
Paraproteinämie
Inn. Med. 2, 269 (1975)
64. Ramon, Y., M. Obermann, I. Horowitz, A. Freedman, R.
Tadmor
A large mandibular tumor with a distinct radiologi-
cal "sun-ray" effect as the primary manifestation
of multiple myeloma
J. Oral. Surg. 36, 52 (1978)
65. Reichmann, W., P. Thul
Die pathologische Fraktur
Münch. med. Wschr. 122, 874 (1980)
66. Remy, D.
Das multiple Myelom
tägl. prax. 9, 485 (1968)

67. Ringe, J.-D., R. Mertelsmann^{*}
Fehldiagnose "Osteoporose" beim diffusen Plasmozytom
Dtsch. med. Wschr. 102, 928 (1977)
68. Rogers, J.S., J. Spahr, M. Judge, L.A. Varano, M.E. Eyster
IgE myeloma with osteoblastic lesions
Blood 49, 295 (1977)
69. Rosenkrantz, J.A., E.C. Gluckmann
Coexistence of Paget's disease of bone and multiple myeloma. Case reports of two patients.
Amer. J. Roentgenol. 78, 30 (1957)
70. Rousseau, J.J., G. Franck, T. Grisar, M. Reznik. G. Heynen, J. Salmon
Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy and ectopic secretion of calcitonin
Europ. J. Cancer 14, 133 (1978)
71. Roy-Camille, R., C. Demeulenaere, G. Saillant, P. Sagnet, D. Jégou
Le plasmocytome des os
J. Chir. 107, 383 (1974)
72. Rustizky, J.V.
Multiples Myelom
Dtsch. Z. Chir. 3, 162 (1873)
73. Salmon S.E.
Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma
Semin. Hematol. 10, 135 (1973)

74. Salmon, S.E., B.G.M. Durie
Cellular kinetics in multiple myeloma
Arch. Intern. Med. 135, 131 (1975)
75. Scheurlen, P.G.
Differentialdiagnostische Bedeutung von Serumeiweiß-
untersuchungen
Internist 9, 56 (1968)
76. Scheurlen, P.G.
Paraproteinämien
In: Therapie innerer Krankheiten, Hrsg.: E. Buch-
born u.a., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1977)
77. Schinz, H.R., W.E. Baensch, W. Frommhold, R. Glau-
ner, E. Ühlinger, J. Wellauer
Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Band II, Teil 2
G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1981)
78. Schmutziger, P., R. Flury
Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels
beim Multiplen Myelom
Schweiz. med. Wschr. 92, 1085 (1962)
79. Schulz, U., F. Lör
Die Rolle der Strahlentherapie und der Chirurgie
beim ossären Plasmozytom
Dtsch. med. Wschr. 104, 719 (1979)
80. Shulman, G., K. Stevens, D.B. Bernard, T.H. Both-
well, W.R. Bezwoda, S.R. Lynch
Multiple Myeloma. Part I: clinical, biochemical and
immunochemical aspects
S. Afr. Med. J. 48, 1023 (1974)

81. Snapper, J., A. Kahn
Myelomatosis. Fundamentals and clinical features
S. Karger, Basel, New York (1971)

82. Sotto, J.J.
Les critères diagnostiques du myélome
Lyon medical 3, 163 (1977)

83. Stark, R.J., R.A. Henson
Cerebral compression by myeloma
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 44, 833 (1981)

84. Thurn, P., E. Bücheler
Einführung in die Röntgendiagnostik
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

85. Trinkl, W.
Elektrolyte bei Paraproteinämien
(M. Kahler und M. Waldenström)
Inaugural-Dissertation, München (1975)

86. Uehlinger, E.
Polyostisches Plasmozytom des peripheren Skelettes
(Gliedermaßenskelettes)
Verh. Dtsch. Ges. Pathol 58, 286 (1974)

87. Unander-Scharin, J., J.G. Waldenström, O. Zetter-
vall
Surgical treatment of myelomatosis - a review of 18
cases
Acta. Med. Scand. 203, 265 (1978)

88. Waldenström, J.
Diagnosis and treatment of multiple myeloma
Grune & Stratton, New York (1970)
89. Waldenström, J.
Die Formenkreise des Plasmozytoms
Schweiz. med. Wschr. 100, 727 (1970)
90. Wieland, C., U. Hymmen
Strahlentherapie des Plasmozytoms
Therapiewoche 27, 5851 (1977)
91. Wilkes, L.L., C.L. Cannon, O.E. Ham
Malignant tumors of the pelvic girdle mimicking the
herniated disk syndrome
Clin. Orthop. 138, 217 (1979)
92. Wilmanns, W.
Klinik und Therapie des Plasmozytoms
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 938 (1975)
93. Wong, D.F., P.E. Bobechko, E.J. Becker, G.R. Howe
Coexistent multiple myeloma and Paget's disease of
bone
J. Can. Assoc. Radiol. 32, 251 (1981)

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Knedel) durchgeführt.

Für die Übernahme des Korreferates und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit an diesem Institut möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Knedel herzlich danken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam für die Überlassung des Themas, die vielen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Eva-Lotte Kliebhan geb. Huber	geboren am 18.6.1952 in Pleiskirchen Vater: Karl Huber Mutter: Marie-Lotte Huber, geb. Kölling
1958-1962	Volksschule in Valley
1962-1971	Gymnasium in Miesbach
1971	Abitur am Neusprachlichen Zweig
1971-1978	Medizinstudium an der Universität München
1978	Ärztliches Staatsexamen
1978-1979	Assistenzärztin an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Hindelang
1980-1981	Assistenzärztin an der Anästhesie- abteilung des Kreiskrankenhauses Kaufbeuren

